

**Министерство образования и науки Российской Федерации**  
Федеральное государственное автономное образовательное  
учреждение высшего образования  
«Белгородский государственный национальный  
исследовательский университет»

## **ФАРМАКОЛОГИЯ ЖИВЫХ СИСТЕМ: 6 ЛЕТ ПАССИОНАРНОГО РАЗВИТИЯ**

Сборник материалов  
Всероссийской научно-практической конференции  
с международным участием

г. Белгород, 9–13 апреля 2018 г.



Белгород 2018

УДК 615.01+615.03

ББК 52.81

Ф 24

Рекомендовано к изданию редакционно-издательским советом Медицинского института НИУ «БелГУ» (протокол № 9 от 31.08.2018).

Рецензенты:

*Н.И. Жернакова*, доктор медицинских наук, профессор, зам. директора по научной работе Медицинского института НИУ «БелГУ»;

*Ю.А. Хощенко*, кандидат медицинских наук, профессор, директор Центра дополнительного медицинского и фармацевтического образования аккредитации и сертификации НИУ «БелГУ»

Ф 24 Фармакология живых систем: 6 лет пассионарного развития: сборник материалов Всероссийской научно-практической конференции с международным участием (г. Белгород, 9–13 апреля 2018 г.) / под ред. М.В. Покровского. – Белгород: ИД «Белгород» НИУ «БелГУ», 2018. – 188 с.

ISBN 978-5-9571-2601-0

В сборнике представлены материалы Всероссийской научно-практической конференции с международным участием, посвященной актуальным проблемам экспериментальной и клинической фармакологии.

УДК 615.01+615.03

ББК 52.81

ISBN 978-5-9571-2601-0

© НИУ «БелГУ», 2018

## СОДЕРЖАНИЕ

<i>Авдеева Н.В., Кочкарлова И.С.</i> Изучение острой токсичности рапиталама. ....	9
<i>Авдеева Н.В., Гончаров Н.Ф., Погосян А.В., Автина Т.В.</i> Определение механизма действия рапиталама in vitro .....	11
<i>Анциферов О.В., Калита Е.В., Анциферова О.Е., Нестерова Н.И.</i> Экспериментальное обоснование параметров, модели черепно-мозговой травмы у крыс .....	12
<i>Анциферова О.Е., Локтева Т.И., Лысенко А.В., Анциферов О.В.</i> Применение триметазидина для коррекции экспериментальной АДМА-подобной преэклампсии .....	15
<i>Анциферова О.Е., Локтева Т.И., Лысенко О.В.</i> Динамика роста и веса плодов при коррекции АДМА-подобной преэклампсии триметазидином .....	18
<i>Багреева Ю.А., Полякова И.С.</i> Изучение распределения полиморфизмов NAT2 (RS1799930) и CYP17 генов биотрансформации ксенобиотиков у беременных с преэклампсией.....	20
<i>Бакри Абдулхади Ашур Бакри, Наплеков Д.К.</i> Обзор фармацевтического рынка России и Ирака лекарственных препаратов для лечения аллергического конъюнктивита .....	23
<i>Бойко Н.Н., Жилиякова Е.Т., Новиков О.О., Писарев Д.И.</i> Контент-анализ фитопрепаратов, которые применяются в области онкологии, урологии, стоматологии и парафармацевтики .....	27
<i>Бонцевич Р.А., Северинова О.В., Щуровская К.В.</i> Клинический случай: опыт успешной прегравидарной подготовки и ведения последующей беременности у пациентки с тяжелой артериальной гипертензией. ....	29
<i>Бонцевич Р.А., Щуровская К.В., Лысенко А.В., Северинова О.В., Леонов А.А., Леонова А.М., Черных А.И., Подковырина В.В., Бояновская В.В., Батищева Г.А, Черенкова О.В., Компаниец О.Г.</i> Оценка знаний студентов старших курсов в вопросах диагностики хронической обструктивной болезни легких: сравнение результатов ASCO-1 и ASCO-2 проектов.....	31
<i>Бонцевич Р.А., Щуровская К.В., Лысенко А.В., Северинова О.В., Леонов А.А., Леонова А.М., Черных А.И., Подковырина В.В., Бояновская В.В., Батищева Г.А, Черенкова О.В., Компаниец О.Г.</i> Оценка знаний студентов старших курсов в вопросах определения, факторов риска и патогенеза хронической обструктивной болезни легких: сравнение результатов asco-1 и asco-2 проектов.....	33
<i>Бурда Ю.Е., Сарычева М.В.</i> Разработка модели контактно-аллергического дерматита у крыс линии Wistar .....	35

<i>Винаков Д.В., Гончаров Н.Ф., Маслов М.М.</i> Сравнительная оценка фармакокинетических параметров современных антиаритмических препаратов III класса и инновационного препарата SS-68 (лабораторный шифр).....	37
<i>Даниленко Л.М., Котельникова А.С., Тимохина А.С., Даниленко А.П.</i> Изучение эндотелио- и кардиопротекторных эффектов 3-гидрокси-2-этил-6-метилпиридиния никотинат .....	39
<i>Даниленко Л.М., Котельникова А.С., Тимохина А.С., Даниленко А.П.</i> Исследование кардиопротекторного действия производных 3-оксипиридина на модели гипо- и реперфузии изолированного сердца крыс.....	43
<i>Демченко С.А.</i> Кардиопротективные эффекты селективного ингибитора аргиназы 2 из класса имидазометазолина при доксорубициновой миокардиопатии.....	46
<i>Демченко С.А.</i> Селективный ингибитор аргиназы 2 L207-0525: результаты острой фармакологической пробы.....	49
<i>Демченко С.А., Гончаров Н.Ф., Погосян А.В.</i> Эндотелиопротективные эффекты селективного ингибитора аргиназы II при моделировании госоцистеин-индуцированной эндотелиальной дисфункции в эксперименте .....	53
<i>Денисюк Т.А.</i> Антиишемический эффект статинов на модели коронароокклюзионного инфаркта миокарда у крыс .....	57
<i>Должиков А.А., Губарева В.О., Пересыпкина А.А.</i> Влияние производного DMAE 7-16, карбамилированного дарбэпоэтина, субстанции C7070 на морфометрические показатели сетчатки при коррекции гипертензивной нейроретинопатии .....	60
<i>Елагин В.В., Братчиков О.И., Костина Д.А., Щуровская К.В.</i> Влияние асиалированного эритропоэтина на функциональное состояние почек при ишемии-реперфузии .....	63
<i>Елагин В.В., Братчиков О.И., Костина Д.А.</i> Влияние ингибитора аргиназы II на показатели микроциркуляции при ишемии-реперфузии почек.....	65
<i>Елагин В.В., Братчиков О.И., Костина Д.А.</i> Влияние ингибитора аргиназы II на функциональное состояние почек при ишемии-реперфузии .....	67
<i>Жилякова Е.Т., Цветкова З.Е., Писарев Д.И.</i> Качественный анализ флаволигнанового комплекса методом тонкослойной хроматографии.....	69
<i>Заливская А.В., Жилякова Е.Т.</i> Обоснование состава стоматологического геля для лечения и профилактики заболеваний пародонта.....	73
<i>Замыцкий Я.М., Солдатов В.О., Захарова Е.В.</i> Опыт моделирования стрептозотоцин-индуцированного сахарного диабета в эксперименте.....	77

<i>Коклин И.С.</i> Селективные ингибиторы аргиназы 2: коррекция гомоцистеин-индуцированной эндотелиальной дисфункции .....	79
<i>Коклин И.С.</i> Селективные ингибиторы аргиназы 2: коррекция L-name-индуцированной эндотелиальной дисфункции .....	81
<i>Коклина Н.Ю., Гудырев О.С.</i> Исследование остеопротективных эффектов комбинаций традиционных и нанокапсулированных форм ресвератрола и лозартана .....	83
<i>Костина Д.А., Покровская Т.Г.</i> Влияние уденафила на функциональное состояние почек при ишемии-реперфузии.....	86
<i>Костина Д.А., Покровская Т.Г., Колесниченко П.Д., Бояновская В.В.</i> Влияние карбамилированного дарбэпоэтина на функциональное состояние почек при ишемии-реперфузии.....	88
<i>Куликов А.Л., Автина Т.В.</i> Разработка биоаналитической методики для проведения доклинических исследований нового противодиабетического препарата .....	90
<i>Левкова Е.А., Пересыпкина А.А., Луговской С.С.</i> Влияние производного DMAE 7-16, карбамилированного дарбэпоэтина, субстанции C7070 на функциональное состояние сетчатки при коррекции гипертензивной нейроретинопатии .....	94
<i>Лукьянова Ю.С.</i> Антиоксидантный эффект производных коричных кислот как альтернатива современным эндотелио- и кардиопротекторам .....	97
<i>Мартынов М.А., Скачилова С.Я., Мартынова О.В.</i> Поиск соединений с нейропротекторными свойствами среди производных этилтиодиазола .....	99
<i>Мартынова О.В., Мартынов М.А., Солгалова А.С., Анциферов О.В., Петренко А.А.</i> Морфологическая характеристика изменений нейронов мозга крыс при четырёхсосудистой модели церебральной ишемии и их коррекция тадалафилом в эксперименте .....	102
<i>Мартынова О.В., Мартынов М.А., Тимохина А.С., Бесхмельницына Е.А.</i> Биохимические маркеры в диагностике тяжести ишемии головного мозга крыс.....	106
<i>Москаленко М.И.</i> Изучение ассоциаций гаплотипов генов матриксных металлопротеиназ с развитием эссенциальной гипертензии .....	109
<i>Наплеков Д.К.</i> Изучение основных принципов оценки количественного содержания лекарственных веществ после процесса насыщения мягких контактных линз с применением метода УФ-спектрофотометрии.....	112

<i>Нестерова Н.И., Нестеров А.В., Солдатов В.О., Калита Е.В.</i> Опыт моделирования мозгового инсульта путем окклюзии средней мозговой артерии.....	114
<i>Нетребенко А.С., Абрамова В.М., Чеботарева А.А., Головушкина Г.В.</i> Анализ динамики чувствительности возбудителей, выделяемых у пациентов с мочекаменной болезнью, находящихся на лечении в стационаре г. Белгорода в 2015–2016 гг. ....	117
<i>Новакова О.Н., Некипелова Е.В., Юшина И.А.</i> Оценка связей генов хемокинов с характером прогрессирования хронического гломерулонефрита...	120
<i>Обухова О.Ю., Москаленко М.И.</i> Изучение взаимодействия генов матриксных металлопротеиназ и индекса массы тела при формировании эссенциальной гипертензии.....	124
<i>Пересыпкина А.А., Куликов А.Л., Кочкарова И.С.</i> Исследование проникновения в глаза крыс С7070 после однократного внутривидеального введения.....	126
<i>Пересыпкина А.А., Пажинский А.Л., Подковырина В.В., Победа А.С.</i> Влияние миноксидила, силденафила, производного DMAE 19-16 на уровень микроциркуляции и электрофизиологическое состояние сетчатки при коррекции ангиопатии сетчатки по гипертоническому типу.....	130
<i>Пересыпкина А.А., Пажинский А.Л., Подковырина В.В., Луговской С.С.</i> Влияние производного DMAE 7-16, карбамилированного дарбэпоэтина, субстанции С7070 на уровень микроциркуляции в сетчатке при коррекции гипертензивной нейроретинопатии .....	133
<i>Перишина М.А., Колесниченко П.Д., Слесар А.Е., Шишкина М.И., Солдатов В.О., Котельникова А.С., Автина Т.В.</i> Изучение диапазона токсических и терапевтических концентраций L-этоксидола на культуре клеток <i>Paramecium Caudatum</i> .....	136
<i>Полякова И.С., Михарева В.М.</i> Изучение ассоциаций гена +1931 A/T MIP-1β с положительным эффектом лечения больных хроническим гломерулонефритом .....	137
<i>Раджжумар Д.С.Р., Гудырев О.С.</i> Изучение остеопротективного действия L-аргинина при остеопорозе и экспериментальных переломах на его фоне .....	140
<i>Ремизов П.П., Гудырев О.С.</i> Изучение влияния эпокрин, розувастатина и их комбинации на кровоснабжение костной ткани при остеопорозе и остеопоротических переломах .....	142
<i>Сараян К.В., Солдатов В.О., Сытник М.В.</i> Возможности фармакологической коррекции радиационно-индуцированной дисфункции эндотелия с использованием статинов и препаратов эритропоэтина.....	145

<i>Соболев М.С., Гудырев О.С.</i> Изучение влияния L-норвалина, розувастатина и их комбинации на кровоснабжение костной ткани при остеопорозе и остеопоротических переломах .....	148
<i>Солдатов В.О.</i> Метаболический синдром: возможности фармакологической коррекции с использованием антигипоксантов и эндотелиопротекторов.....	151
<i>Солдатов В.О., Богомолова А.И., Колесниченко П.Д.</i> Этологическая характеристика безопасности применения карбамилированного дарбэпоэтина и субстанции L-этоксидол .....	153
<i>Солдатов В.О., Нестерова Н.И., Першина М.А., Кочкарова И.С., Автина Т.В.</i> Оценка острой токсичности субстанций этоксидол и L-этоксидол.....	156
<i>Солдатов В.О., Солгалова А.С.</i> Пирацетам и бетагистин: возможности применения в качестве эндотелиопротекторов .....	159
<i>Тарасова А.П.</i> Кардиопротекторные эффекты инкретиномиметиков при антрациклиновой кардиомиопатии.....	161
<i>Тарасова А.П.</i> Противоишемическое действие вилдаглиптина и эксенатида при ишемии/реперфузии печени .....	165
<i>Тимохина А.С., Котельникова А.С., Щерблыкина О.В., Даниленко Л.М.</i> Изучение антигипоксического действия производных имидазола и 3-оксипиридина в условиях гипоксии in vitro .....	168
<i>Урожевская Ж.С., Довгань А.П., Гончаров Н.Ф., Маслов М.М.</i> Результаты исследования анальгезирующей активности новых производных салициловой кислоты и гидразина на модели укусы корчи .....	171
<i>Хосейн Мохамад Набел, Наплеков Д.К.</i> Обзор российского и сирийского фармацевтического рынка лекарственных препаратов для лечения синдрома сухого глаза .....	173
<i>Шипилова Н.В., Бибик Е.Ю., Деменко А.В.</i> Фармакокорректор алиментарного ожирения после длительного избыточного потребления пальмового масла.....	177
<i>Шмыкова Е.А., Солдатов В.О., Покровская Т.Г.</i> Агонисты имидазолиновых рецепторов как фармакологические агенты с эндотелиопротективной активностью .....	178
<i>Шмыкова Е.А., Солдатов В.О., Покровская Т.Г.</i> Коррекция дисфункции эндотелия на фоне дефицита эндогенного оксида азота с использованием агонистов имидазолиновых рецепторов.....	181
<i>Щерблыкина О.В., Котельникова А.С., Тимохина А.С., Надеждин С.В., Даниленко Л.М.</i> Тестовая система для оценки ангиопоксической активности новых лекарственных средств in vitro .....	183

*Ярошевская О.Г., Бибик Е.Ю., Деменко А.В., Фролов К.А., Доценко В.В., Кривоколыско С.Г.* Влияние производных тетрагидропиридо [2,1-*b*][1,3,5]тиадиазина на гематологические показатели крыс с подострым паротитом ..... 186



## ИЗУЧЕНИЕ ОСТРОЙ ТОКСИЧНОСТИ РАПИТАЛАМА

*Авдеева Н.В., Кочкарова И.С.*

ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», г. Белгород, РФ

**Актуальность.** Во множестве неврологических заболеваниях ключевая роль принадлежит глутаматэргической системе [1, 2]. В связи с этим mGluR4 рецепторы являются новой мишенью для лечения болезни Паркинсона [3]. Агонисты этих рецепторов могли бы иметь антипаркинсонический эффект за счет снижения возбуждения в гиперактивных паркинсонизмом базальных ганглиях [4, 5]. Проведено экспериментальное исследование острой токсичности фармацевтической субстанции препарата Рапиталам, который является модулятором метаботропных рецепторов глутамата [6].

**Цель исследования:** изучение острой токсичности фармацевтической субстанции лекарственного средства, являющегося модулятором mGluR4 рецепторов Рапиталам в опытах на животных.

**Материалы и методы.** В исследовании включались аутбредные белые мыши самцы массой 18-22 г. Мышей содержали в соответствии с действующими санитарными правилами по устройству, оборудованию и содержанию животных.[7, 8].

Для определения среднесмертельной дозы раствор Рапиталама вводили мышам однократно внутрижелудочно в дозах 1600, 1800, 2000, 2200 и 2400 мг/кг. Затем за животными наблюдали в течение 14 дней. Контрольной группе животных вводили эквивалентное количество растворителя – 1% крахмальный раствор.

При изучении «острой» токсичности за каждым животным наблюдали в течение первого часа после введения препарата, ежедневно в течение последующих 14-ти дней. Обращали внимание на общее состояние животных: особенности их поведения, интенсивность и характер двигательной активности, наличие и характер судорог, координацию движений, тонус скелетных мышц, реакцию на тактильные, болевые, звуковые и световые раздражители, частота и глубина дыхательных движений, состояние волосяного и кожного покрова, органов чувств, положение хвоста, количество и консистенцию фекальных масс, частоту мочеиспускания и окраску мочи. Подсчитывали количества погибших животных в ходе эксперимента.

**Результаты исследования.** О токсическом действии препарата судили по общему состоянию животных, их выживаемости и LD<sub>50</sub>. В течение 3 суток производился подсчет выживших и погибших животных. За выжившими животными наблюдали в течение последующих двух недель.

Анализируя результаты, обращает внимание, что после однократного введения мышам исследуемого препарата в выше описанных дозах в группах экспериментальных животных отмечалась гибель животных. Пик смертности

пришелся на 6-14 часов после внутрижелудочного введения препарата. В последующий период наблюдения гибели животных не отмечалось ни в одной из экспериментальных групп.

Через 15-30 минут после внутрижелудочного введения препарата животные становились вялыми, малоподвижными, отказывались от пищи и воды, учащалось дыхание. Через 30-60 минут животные впадали в состояние сопора со снижением частоты дыхания, полным отсутствием движений. Указанное состояние длилось до 24 часов, в последующем животное или погибало, или возвращалось к активной жизнедеятельности. Полное восстановление поведенческих реакций животных отмечалось в течение следующих 24 часов после выхода из состояния сопора.

На основании полученных экспериментальных данных по методу Б.М. Штабского рассчитаны LD50, LD16 и LD84 Рапиталама. LD50 фармацевтической субстанции лекарственного средства Рапиталам при составила 2066 мг/кг. Согласно классификации К.К.Сидорова Рапиталам следует отнести к малотоксичным препаратам.

Погибших животных всех групп вскрывали для макроскопической оценки состояния внутренних органов. Макроскопически различимых изменений при осмотре грудной и брюшной полостей погибших животных не обнаружено. Патологического содержимого в грудной и брюшной полостях не было. Статистически значимого негативного действия на массу тела экспериментальных животных не обнаружено. Во всех экспериментальных группах животные были с ровным шерстным покровом, чистыми кожными покровами и видимыми слизистыми, с умеренно развитым подкожно-жировым слоем.

По результатам вскрытия и макроскопического исследования внутренних органов умерших экспериментальных животных, получавших Рапиталам в исследуемом диапазоне доз, каких-либо патологических изменений не было обнаружено.

**Выводы:** среднесмертельная доза (LD50) Рапиталама при внутрижелудочном введении мышам составляет 2066 мг/кг; фармацевтическую субстанцию лекарственного средства Рапиталам следует отнести к малотоксичным препаратам, согласно классификации К.К.Сидорова.

#### **Список литературы**

1. Amantadine inhi-bits NMDA receptors by accelerating channel closure during channel block / Blanpied T.A., Clarke R.J., Johnson J.W. // J. Neurosci. – 2005. – № 25. – P. 3312-3322.
2. Metabotropic glutamate receptors in the basal ganglia motor circuit / Conn PJ, Battaglia G, Marino MJ, Nicoletti F. // Nat Rev Neurosci. – 2005. – №6(10). – P. 787-798.
3. The possibility of administration of glutamate receptors antagonists in the treatment of parkinson's disease / Avdeeva N.V., Nikitina V.A., Kochkarova I.S.,

Litvinova A.S. // Research result: pharmacology and clinical pharmacology. – 2016. – Vol. 2, №3. – P. 86-94.

4. Niswendero Glutamate receptors as therapeutic targets for Parkinson's disease / Kari A. Johnson, P. Jeffrey Conn, Collen M. // CNS Neurol Disord Drug Targets. – 2009. – №8 (6). – P. 475-491.

5. Petroff OA. GABA and glutamate in the human brain // Neuroscientist. 2002. – №8(6). – P.562-731.

6. The methodology of assessing the effectiveness of the therapy / Pokrovsky V.M., Polishchuk L.V., Polishchuk S.V. // Research result: pharmacology and clinical pharmacology. – 2017. – Vol. 3, №2. – P. 91-100. DOI: 10.18413/2313-8971-2017-3-2-91-100.

7. Gonder JC, Laber K. .A renewed look at laboratory rodent housing and management.// ILAR J. – 2007. – №48(1). – P. 29-36.

8. Guide for the care and use of laboratory animals. National Academy press. – Washington, D.C. 1996.

#### **ОПРЕДЕЛЕНИЕ МЕХАНИЗМА ДЕЙСТВИЯ РАПИТАЛАМА IN VITRO**

*Авдеева Н.В.<sup>1</sup>, Гончаров Н.Ф.<sup>2</sup>, Погосян А.В.<sup>2</sup>, Автина Т.В.<sup>1</sup>*

<sup>1</sup> ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», г. Белгород, РФ

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО курский государственный медицинский университет, г. Курск

**Актуальность.** Болезнь Паркинсона одно из наиболее распространенных неврологических заболеваний с преимущественно двигательными нарушениями [1]. В настоящее время терапия данной патологии направлена на восполнение дофамина – L-допой [2]. Однако по мере прогрессирования заболевания дозу L-допы необходимо наращивать, а так же появляются нежелательные побочные эффекты [3, 4]. Успех хирургических методов лечения предполагает, что фармакологическое вмешательство, которое обходит систему дофамина и устраняет дисбаланс в моторной цепи базальных ганглиев, может обеспечить эффективную стратегию лечения [5, 6]. Нами были предложены метаботропные рецепторы глутамата 4 (mGluR4) в качестве потенциальной мишени для противопаркинсонических препаратов и предсказали, что активация mGluR4 может обеспечить преимущество в лечении болезни Паркинсона [7].

**Цель исследования** – определение механизма действия Рапиталама ин витро на культуре клеток с суперэкспрессией mGluR4.

**Материалы и методы.** *Клеточная линия:* В работе использовали клеточную линию НЕК293Т, экспрессирующую человеческий mGluR4.

Клетки выращивались в культуральных флаконах 175 см<sup>2</sup> до 90% конфлюентности. Затем клетки рассаживались во флаконы с разведением исходной культуры в 4-10 раз. Клеточная суспензия переносится по 25 мкл в каждую лунку необходимого количества культуральных плашек с поли-D-лизиновым покрытием с помощью рабочей станции Biomek NXp384. В день эксперимента клетки

«загружаются» Ca<sup>2+</sup>-чувствительной краской в соответствии с протоколом производителя набора. После этого готовятся плашки с раствором тестируемого соединения, промежуточного растворения и с агонистом. Считывание плашки происходит на FLIPRtetra.

**Результаты исследования.** На культуре клеток суперэкспрессирующих рецептор mGluR4 человека, оценивали активность рецептора. Анализ проводился по уровню кальция в цитоплазме, выброс которого стимулируется добавлением агониста (глутамата). Таким образом, выявилось, что сам по себе Рапиталам не способствует выбросу кальция, а существенно увеличивает клеточный ответ, вызванный глутаматом.

Полученные данные доказывают механизм действия Рапиталама как позитивного аллостерического модулятора рецептора mGluR4 человека.

#### **Выводы:**

На основании проведенных исследований, выявлено, что Рапиталам, является позитивным аллостерическим модулятором рецептора mGluR4 и концентрационно-зависимо усиливал клеточный ответ, вызванный глутаматом.

#### **Список литературы**

1. Description of Parkinson's disease as a clinical syndrome/Fahn S. // Ann. NY Acad. Sci. –2003. – 99. – P. 1–14.
2. Neurobiology and treatment of Parkinson's disease. / Schapira AHV.// Trends Pharmacol. Sci. – 2009. – № 30(1). – P. 41–47.
3. Parkinson's disease therapy: treatment of early and late disease. / Jankovic J. // Chin. Med. J. – 2001. – № 114(3). – P. 227–234.
4. Evaluation efficiency of modern antidepressants by means of quantitative pharmacology EEG / O.M. Kudelina, D.P. Khloponin, Y.S. Maklyakov, V.G. Zaika, E.V. Gantsgorn // Research result: pharmacology and clinical pharmacology. – 2016. – Vol.2, №4. – P. 12-20. doi: 10.18413/2500-235X-2016-2-4-12-20.
5. Functional neuroanatomy of the basal ganglia in Parkinson's disease. / Wichmann T, DeLong MR. // Adv. Neurol. – 2003. – № 91. – P. 9–18.
6. Parkinsonism Relat. Disord. / Lozano, A. & Carella, F. // . – 2002. – № 8. – P.455-458.
7. Pharmacokinetic studies of new antiparkinsonian drug Rapitalam / N.V. Avdeeva, A.L. Kulikov, M.V. Pokrovskii, T.V. Avtina // Research result: pharmacology and clinical pharmacology. – 2016. – Vol. 2, №4. – P. 3-8. doi: 10.18413/2500-235X-2016-2-4-3-8.

### **ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ОБОСНОВАНИЕ ПАРАМЕТРОВ, МОДЕЛИ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМЫ У КРЫС**

*Анциферов О.В., Калита Е.В., Анциферова О.Е., Нестерова Н.И.*

ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», г. Белгород, Россия

**Актуальность.** Черепно-мозговая травма (ЧМТ) относится к одной из самых важных проблем здравоохранения и общества в целом, это связано с

распространенностью данного вида травматического повреждения и степенью тяжести последствий ЧМТ [1]. Во всех странах мира на протяжении последних десятилетий увеличивается травматизм и соответственно этому увеличивается количество ЧМТ. По данным Всемирной организации здравоохранения, ЧМТ как причина смерти и инвалидности к 2020 году может догнать такие заболевания как ишемическая болезнь сердца и цереброваскулярные заболевания [2]. В общей структуре травматизма повреждения центральной нервной системы составляют 30- 40%, а среди причин, влекущих развитие инвалидности, вследствие всех травм, они выходят на первое место, составляя 25- 30% [3,4]. По статистике Национального института общественного здоровья ущерб, наносимый ЧМТ соответствует 500 млрд. руб. [5].

**Цель исследования** – определить оптимальные параметры воспроизведения черепно-мозговой травмы у крыс в эксперименте, при которых при минимизации летальности будут сохраняться изменения в неврологическом статусе, оцениваемые в динамике.

**Материалы и методы исследования.** Черепно-мозговую травму вызвали у крыс мужского пола с массой тела 180–200 г. Лабораторные животные были поделены на три группы по 10 особей, в зависимости от силы ударного воздействия: 1 группа-высота поднятия груза – 0,6м, вес – 145 гр.; 2 группа-высота поднятия груза – 0,6м, вес–155 гр.; 3 группа-высота поднятия груза–0,6м, вес – 170 гр..

Для нанесения травмы применяли сконструированное нами устройство, в основу которого положена модель, предложенная Т.Ф. Соколовой и Ю.В. Редькиным [6]. Устройство представляет собой стойку из полый трубы длиной 1,1 м, закрепленной в штативе вертикально. На конце трубы находится боек со стопором. Ход бойка при любом приложении силы одинаков и составляет 5 мм. Внутри трубы на определенную высоту помещался груз фиксированной массы.

Перед нанесением травмы крыс наркотизировали хлоралгидратом внутривенно в дозе 300 мг/кг. Груз поднимался на заданную высоту, затем сбрасывался и ударял о боек, который в свою наносил удар по черепу животного (площадь ударной поверхности бойка – 0,5см<sup>2</sup>).

Место воздействия ударной нагрузки определялось исходя из анатомии коры головного мозга крысы. Воздействие осуществлялось в зоне локализации моторной и сенсорной коры (поля Fr1, Fr3, FL, HL, Par1, Par2) [7].

Для избегания перелома костей свода черепа голову крысы жестко не фиксировали. Осуществлялась фиксация на лабораторном столике за задние конечности и дополнительное вытяжение за верхние резцы. Зона повреждения располагалась в лобно-теменной области левого полушария. Анатомическими ориентирами на черепе служили задние края глазницы и гребень теменной кости. [8] Строилась линия между задними краями глазниц и пальпаторно определялся гребень теменной кости. Воздействие наносилось непосредственно кнутри от этих линий, в зоне теменной кости прилегающей к лобно-теменному шву.

В группах оценивалась интраэкспериментальная и постэкспериментальная летальность, неврологический статус животных по шкале оценки McGraw в модификации И.В. Ганнушкиной (1996) [9, 10] на 1 и 3 сутки после эксперимента. В данной шкале фиксировались признаки неврологического дефицита, суммировались по отдельным животным, определялся средний показатель в группе. Показатели от 0,5 до 2,5 оценивались как легкий неврологический дефицит, от 2,5 до 5,5 как дефицит средней тяжести, от 5,5 до 10 тяжелый неврологический дефицит.

**Результаты исследования.** Летальность: 1 группа интраэкспериментально гибели животных не наблюдалось, в последующие 3 суток умерло одно животное (10%); 2 группа интраэкспериментально погибло одно животное, в последующие 3 суток умерло 2 животных (30%), 3 группа интраэкспериментально погибло 3 животных, в последующие 3 суток умерли еще три животных (60%).

Неврологический статус. У животных в первой группе отмечался легкий неврологический дефицит, с тенденцией к регрессу к третьим суткам. В второй группе присутствовала разнообразная симптоматика, соответствующая дефициту средней тяжести, сохранившаяся до третьих суток. В третьей группе при крайне высокой летальности наблюдался грубый неврологический дефицит с тяжелыми нарушениями который прогрессировал в дальнейшем (табл. 1).

**Таблица 1.** Шкала оценки неврологического дефицита по McGraw в модификации И.В. Ганнушкиной

Сутки	Баллы	1-е сутки			2-е сутки		
		1	2	3	1	2	3
<b>Симптомы</b>							
Вялость	0.5	*	*		*	*	
Тремор	1		*	*		*	
Односторонний полуптоз	1	*	*			*	
Двухсторонний полуптоз	1.5		*			*	
Неспособность отдергивать конечность при ее удержании	1.5		*	*		*	*
Односторонний птоз	1.5		*				
двухсторонний птоз	1.5			*			*
Манежные движения	2.0			*			*
Парез 1-4 конечности	2-5			*			*
Паралич 1-4 конечности	3-6						
Кома	7.0			*			*
Летальный исход	10.0			*			*
<b>Итого группе</b>	<b>по</b>	0,9	4,5	7,8	0,4	4,7	8,5

**Выводы.** Учитывая полученные результаты оптимальные параметры модели были получены во второй группе, при допустимой летальности (30%) у

лабораторных животных получена разнообразная неврологическая симптоматика которая может быть подвергнута количественный и качественной оценке, в том числе и в динамике.

#### **Список литературы**

1. Corrigan J.D., Selassie A.W., Orman J.A. The epidemiology of traumatic brain injury. *J Head Trauma Rehabil.* – 2010. – 25. – P. 72–80.
2. Murray CJ, Lopez AD. Evidence-based health policy – Lessons from the Global Burden of Disease Study. *Science.* – 1996. – 274. – P. 740–3.
3. Эпидемиологические и клинические аспекты черепно-мозговой травмы Дальневосточный медицинский журнал. – 2010. – 4. – С.125-128.
4. Martynova O.V. Tadalafil as an agent of pharmacological preconditioning in ischemic - reperfusion brain injury. *Research result: pharmacology and clinical pharmacology.* – 2017. – Vol.3, №3. – P. 20-36. doi: 10.18413/2313-8971-2017-3-3-20-36.
5. Лихтерман Б. Черепно-мозговая травма. Что делать? // Медицинская газета. – 2009. – №11.
6. Соколова Т.Ф., Редькин Ю.В. Способ нанесения дозированной закрытой черепно-мозговой травмы у белых крыс. *Вопросы нейрохирургии.* –1986. – № 2. – С. 68–69.
7. Стереотаксический атлас мозга крысы (фронтальные сечения). Под ред. Буданцева А.Ю. Пущино: Аналитическая микроскопия; 2002.
8. Анатомия крысы (лабораторные животные)/ Под ред. Академика А.Д. Ноздрачёва. – СПб.: Издательство «Лань», 2001. – с. 15-30 . ил. – (Учебник для вузов. Специальная литература).
9. Ганнушкина И. В. Мозговое кровообращение при разных видах циркуляторной гипоксии // Вестник Российской Академии медицинских наук. – 2000. – № 9. – С. 22 – 27.
10. McGraw C.P., Pashayan A.G., Wendel O.T. Cerebral infarction in the Mongolian gerbil exacerbated by phenoxybenzamine treatment // *Stroke.* – 1976. – 7(5). – P. 485 – 488.

#### **ПРИМЕНЕНИЕ ТРИМЕТАЗИДИНА ДЛЯ КОРРЕКЦИИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ АДМА-ПОДОБНОЙ ПРЕЭКЛАМПСИИ**

*Анциферова О.Е., Локтева Т.И., Лысенко А.В., Анциферов О.В.*

ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», г. Белгород, РФ

**Актуальность.** Около 10% беременностей в мире сопровождается гипертензивными расстройствами, при этом от 2 до 8% приходится на преэклампсию [1]. По данным ВОЗ за 2014 год, в мировой структуре материнской смертности гипертензивные расстройства заняли почетное второе место, составив 14% [2]. Для России данный показатель в 2014 году был несколько выше – 15,7%,

заяв в структуре причин материнской смертности четвертое место [3], а распространенность артериальной гипертензии у беременных составила от 5 до 30%. Кроме того, гипертензивные состояния во время беременности приводят к развитию патологических состояний не только у женщины, но и у плода, способствуя инвалидизации матерей и детей [1].

Все чаще преэклампсия рассматривается с точки зрения эндотелиальной дисфункции (ЭД) с нарушением нормального функционирования тромбоцитов и трофобласта с исходом в полиорганную недостаточность [4, 5]. На сегодняшний день причиной ЭД принято считать гипоксию в маточно-плацентарной системе [6]. Поврежденный эндотелий становится более чувствительным к вазоконстрикторным агентам, что приводит к генерализованному вазоспазму и гиперкоагуляции на фоне увеличенной продукции эндотелина и снижения концентрации вазорелаксирующих факторов и антиагрегантов. [7]. В связи с этим перспективным представляется исследование коррекции функциональных нарушений при экспериментальной преэклампсии препаратами, обладающими эндотелиопротективными свойствами.

**Цель исследования:** Изучение коррекции ADMA-подобной преэклампсии в эксперименте триметазином, обладающим эндотелиопротективным эффектом.

**Материалы и методы.** Выполнялся эксперимент на 120 белых крысах-самках линии Wistar массой 250–300 г. ADMA-подобный агент - неселективный блокатор NO-синтазы N-нитро-L-аргинин-метиловый эфир (L-NAME) вводили внутривентриально в дозе 25 мг/кг/сут в течение семи дней (14-20 сутки беременности). По данным литературы такой умеренно пролонгированный среднетозовый режим введения L-NAME приводит к блокаде NO-синтазы в эндотелии плацентарных сосудов, что приводит к деструктивным изменениям в тканях плаценты, артериальной гипертензии и протеинурии [8, 9, 10]. На 21-е сутки беременности оценивали содержание конечных метаболитов NO в плазме крови, протеинурию и отечность большого сальника.

**Полученные результаты.** При введении ADMA-подобного агента - неселективного блокатора NO-синтазы N-нитро-L-аргинин-метилового эфира содержание конечных метаболитов NO в плазме крови снижалось с  $2,20 \pm 0,13$  мкмоль/дл до  $1,27 \pm 0,03$  мкмоль/дл. При этом, наблюдалось повышение протеинурии с  $0,85 \pm 0,07$  г/л до  $2,34 \pm 0,14$  г/л и содержания жидкости в большом сальнике (отежности) с  $44,52 \pm 2,09$  % до  $55,48 \pm 2,83$  %. Введение исследуемого препарата – триметазида в дозе 3 мг/кг приводило к статистически значимому по отношению к группе контроля повышению содержания конечных метаболитов NO в плазме крови до  $1,60 \pm 0,06$  мкмоль/дл ( $p < 0,05$ ), снижению протеинурии до  $1,7 \pm 0,10$  г/л ( $p < 0,05$ ) и содержания жидкости в большом сальнике до  $48,67 \pm 2,30$ % ( $p < 0,05$ ).

**Выводы.** Полученные результаты свидетельствуют о том, что вызванное нарушение функции эндотелия блокадой эндотелиальной NO-синтазы приводит к нарушению образования NO, повышению протеинурии и отекам – одним из



основных клинических проявлений преэклампсии. Введение исследуемого препарата – триметазидина приводит к выраженной коррекции функциональных нарушений при экспериментальной преэклампсии. Выявленные положительные эффекты триметазидина можно объяснить наличием у последнего эндотелиопротективных свойств.

#### **Список литературы**

1. Ghulmiyyah L. Maternal mortality from preeclampsia/eclampsia / L. Ghulmiyyah, B. Sibai // *Semin Perinatol.* – 2012. – №36 (1). – P. 56-59. doi: 10.1053/j.semperi.2011.09.011.
2. Global causes of maternal death: a WHO systematic analysis / L. Say, D. Chou, A. Gemmill, Ö. Tunçalp, A. Moller, J. Daniels, A.M. Gülmezoglu, M. Temmerman, L. Alkema // *The Lancet Global Health.* – 2014. – Vol. 2, №6. – P. 323-333. doi: 10.1016/S2214-109X(14)70227-X.
3. Материнская смертность в Российской Федерации в 2014 году: Методическое письмо МЗ РФ от 09.10.2015. – С 72. URL: <http://www.transfusion.ru/2016/06-24-2.pdf>.
4. Ray A. Epidural therapy for the treatment of severe preeclampsia in non labouring women / A. Ray, S. Ray // *Cochrane Database of Systematic Reviews* – 2017. – Vol. 11. doi:10.1002/14651858.cd009540.pub2.
5. Latendresse G. The Fascinating and Complex Role of the Placenta in Pregnancy and Fetal Well-being / G. Latendresse, S. Founds // *J Midwifery Womens Health.* – 2015. – Vol. 60, №4. – P. 360-370. doi: 10.1111/jmwh.12344.
6. The effect humoral factors released by hypoperfused placenta of fetal development / V.V.Gureev, O.E. Antseferova, T.I. Lokteva, A.A. Dolzhikov. // *Research Result: Pharmacology and Clinical Pharmacology.* – 2015. – Vol 1, № 1. – P. 34-37. doi: 10.18413/2500-235X-2015-1-4-39-44.
7. Antza C. Hypertensive complications of pregnancy: A clinical overview / C. Antza, R. Cifkova, V. Kotsis // *Send to Metabolism.* – 2017. – pii: S0026-0495(17)30323-2. doi: 10.1016/j.metabol.2017.11.011.
8. Gureev V.V. Correction of ADMA-induced preeclampsia with the use of phosphodiesterase 5 and selective inhibitor of arginase II ZB49-0010 / V.V. Gureev, O.V. Martynova, O.E. Anciferova, M.A. Martynov, T.G. Pokrovskaja, T.N. Malorodova, T.I. Lokteva // *Научный результат. Серия: Медицина и фармация.* – 2015. – Т. 1, № 4(6). – С. 66-68. doi: 10.18413/2313-8955-2015-1-4-66-68.
9. Gureev V.V. New approaches of morfofunkcional pharmacological correction of violations of cardiovascular system in experimental preeclampsia // *Research Result: Pharmacology and Clinical Pharmacology.* – 2016. – Vol. 2, № 3. – P. 11-27. doi: 10.18413/2500-235X-2016-2-3-11-27.
10. Stupakova E.G. Correction of morphofunctional disturbances arising when modelling Preeclampsia with resveratrol and nicorandil / E.G. Stupakova, G.A. Lazareva, V.V. Gureev // *Research Results in Pharmacology.* – 2018. – Vol. 4(1). – P. 59-71. URL: <https://doi.org/10.3897/rrpharmacology.4.25528>.

## ДИНАМИКА РОСТА И ВЕСА ПЛОДОВ ПРИ КОРРЕКЦИИ ADMA-ПОДОБНОЙ ПРЕЭКЛАМПСИИ ТРИМЕТАЗИДИНОМ

*Анциферова О.Е., Локтева Т.И., Лысенко О.В.*

ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», г. Белгород, РФ

**Актуальность.** Преэклампсия выделяется Всемирной организацией здравоохранения как одна из ведущих причин, которая ежегодно занимает главенствующие места в структуре материнской смертности [1, 7].

На протяжении многих лет, несмотря на большое внимание, уделяемое ее изучению, преэклампсия остается одной из самых важных нерешенных проблем медицины. Безусловно основополагающим является взаимосвязь заболевания с беременностью. Преэклампсию можно рассматривать как системную демонстрацию ограниченных повреждений материнско-фетальной взаимосвязи [2, 3].

Несмотря на то, что сохраняется еще множество белых пятен в отношении этиологии и патогенеза преэклампсии, идентифицированы наиболее существенные их представления, а обнаруживаемые новые данные все более полно дополняют картину патологических происшествий. В настоящее время признано, что преэклампсия является мультифакториальным заболеванием одним из важнейших патогенетических звеньев которого является генерализованная дисфункция эндотелия [4, 5]. Нарушение функционального состояния мелких артериальных сосудов приводит к нарушению регуляции артериального давления и микроциркуляции в тканях, что является следствием нарушения баланса между вазоконстрикторами (эндотелин, тромбоксан, ингибитор тканевого активатора плазминогена и др.) и вазодилататорами (оксид азота, простациклин, эндотелиальный гиперполяризующий фактор, тканевой активатор плазминогена и др.), и вызывает изменения в реологических и коагуляционных свойствах крови [6].

Еще одной немаловажным моментом является то, что гестационные гипертензивные состояния нередко могут приводить к возникновению патологических состояний не только у женщины, но и у плода, способствуя инвалидизации ребенка [7, 8]. Отмечено, что у детей, родившихся у женщин, перенесших преэклампсию повышается не только перинатальная заболеваемость, но страдает умственное и физическое развитие.

**Цель исследования.** Исследование особенностей развития плодов у крыс с ADMA-подобной преэклампсией при коррекции препаратом с метаболическим механизмом действия – триметазидином; а также при его использование в комбинации с препаратом, входящим в стандартную терапию гипертензивных состояний у беременных – метилдопой.

**Материалы и методы.** Исследование проводили на 120 белых крысах-самках линии Wistar массой 250–300 г. ADMA-подобный агент - неселективный блокатор NO-синтазы N-нитро-L-аргинин-метиловый эфир (L-NAME) вводили внутривентриально в дозе 25 мг/кг/сут в течение семи дней (14-20 сутки

беременности) [9, 10]. На 21-е сутки плоды извлекали из полости матки, взвешивали, измеряли рост (краниокаудальный размер) с последующим расчетом росто-весового коэффициента.

**Полученные результаты.** Изучение особенностей развития плодов у крыс с АДМА-подобной преэклампсией выявило умеренно выраженную гипотрофию плодов, которая характеризовалась уменьшением массы с  $1,71 \pm 0,04$  г до  $1,48 \pm 0,06$  г и как следствие увеличением росто-весового коэффициента с  $14,81 \pm 0,22$  мм/г до  $15,81 \pm 0,21$  мм/г (таб. 1). Длина (рост) плода имела тенденцию к уменьшению (с  $25,31 \pm 0,75$  мм до  $23,37 \pm 0,94$  мм), но статистически достоверного уровня не достигала.

**Таблица 1.** Динамика росто-весовых показателей развития плода при АДМА-подобной преэклампсии и изучаемых методах её коррекции.

Показатель	Группа беременных					
	Интактные	L-NAME	L-NAME + метилдопа	L-NAME + триметазидин (3 мг/кг)	L-NAME + триметазидин (6 мг/кг)	L-NAME + метилдопа + триметазидин (6 мг/кг)
Масса плодов, г	$1,71 \pm 0,04^*$	$1,48 \pm 0,06^\#$	$1,60 \pm 0,04^\#$	$1,57 \pm 0,05^\#$	$1,62 \pm 0,04$	$1,67 \pm 0,04^*$
Рост плодов, мм	$25,31 \pm 0,75$	$23,37 \pm 0,94$	$25,05 \pm 0,77$	$24,59 \pm 0,79$	$24,90 \pm 0,68$	$24,84 \pm 0,77$
Рост/вес, мм/г	$14,81 \pm 0,22^*$	$15,81 \pm 0,21^\#$	$15,65 \pm 0,16^\#$	$15,67 \pm 0,21^\#$	$15,34 \pm 0,28^*$	$14,88 \pm 0,28^*$

Оценивая состояние плодов было выявлено статистически значимое увеличение массы у животных с АДМА-подобной преэклампсией при использовании триметазида в дозе 6 мг/кг и при его использовании в этой же дозе совместно с препаратом входящем в стандарты лечения гипертензивных состояний у женщин до  $1,62 \pm 0,04$  и  $1,67 \pm 0,04^*$  соответственно. В этих же группах была положительная динамика росто-весового коэффициента до  $15,34 \pm 0,28^*$  и  $14,88 \pm 0,28$  мм/г соответственно, что достигало целевых цифр у интактных животных  $14,81 \pm 0,22$  мм/г.

**Выводы.** Полученные результаты свидетельствуют о том, что использование триметазида в дозе 6 мг/кг, а также его сочетанное использование в этой же дозе с метилдолой оказывает положительное влияние на динамику развития плодов животных с АДМА-подобной преэклампсией.

#### Список литературы

1. Ghulmiyyah L. Maternal mortality from preeclampsia/eclampsia / L. Ghulmiyyah, B. Sibai // Semin Perinatol. – 2012. – №36 (1). – P. 56-59. doi: 10.1053/j.semperi.2011.09.011.
2. Mutter, W. P. Molecular mechanisms of preeclampsia [Text] / W. P. Mutter, S. A. Karumanchi // Microvasc. Res. – 2008. – Vol. 75, № 1. – P.1-8

3. The effect humoral factors released by hypoperfused placenta of fetal development / V.V.Gureev, O.E. Antseferova, T.I. Lokteva, A.A. Dolzhikov. // Research Result: Pharmacology and Clinical Pharmacology. – 2015. – Vol 1, № 1. – P. 34-37. doi: 10.18413/2500-235X-2015-1-4-39-44
4. Krause, B. J. Role of nitric oxide in placental vascular development and function / B. J. Krause, M. A. Hanson, P. Casanello // Placenta. – 2011. – Vol. 32, № 11. – P. 797-805.
5. Gureev V.V. New approaches of morfofunktional pharmacological correction of violations of cardiovascular system in experimental preeclampsia // Research Result: Pharmacology and Clinical Pharmacology. – 2016. – Vol. 2, № 3. – P. 11-27. doi: 10.18413/2500-235X-2016-2-3-11-27
6. Сравнительное исследование морфофункциональных нарушений при моделировании АДМА-подобной преэклампсии и гипоперфузии в плаценте / О.Е. Анциферова, Т.И. Локтева, А.А. Должиков, В.В. Гуреев // Современные проблемы науки и образования. – 2016. – Т 4. – С. 120.
7. Материнская смертность в Российской Федерации в 2014 году: Методическое письмо МЗ РФ от 09.10.2015. – С. 72. URL: <http://www.transfusion.ru/2016/06-24-2.pdf>
8. Global causes of maternal death: a WHO systematic analysis / L. Say, D. Chou, A. Gemmill, Ö. Tunçalp, A. Moller, J. Daniels, A.M. Gülmezoglu, M. Temmerman, L. Alkema // The Lancet Global Health. – 2014. – Vol. 2, №6. – P. 323-333. doi: 10.1016/S2214-109X(14)70227-X.
9. Correction of ADMA-induced preeclampsia with the use of phosphodiesterase 5 and selective inhibitor of arginase II ZB49-0010 / V.V. Gureev, O.V. Martynova, O.E. Anciferova, M.A. Martynov, T.G. Pokrovskaya, T.N. Malorodova, T.I. Lokteva // Научный результат. Серия: Медицина и фармация. – 2015. – Т. 1, № 4(6). – С. 66-68. doi: 10.18413/2313-8955-2015-1-4-66-68.
10. Approaches to pharmacological correction of endothelial dysfunction associated with metabolic endotoxemia / D.A Kostina, T.G. Pokrovskaya, M.V. Pokrovskii, G.A. Lazareva, V.Y. Provotorov, A.A. Stepchenko // International Journal of Pharmacy and Technology. – 2016. – Т. 8. №2. – С. 14291-14299.

**ИЗУЧЕНИЕ РАСПРЕДЕЛЕНИЯ ПОЛИМОРФИЗМОВ NAT2 (RS1799930)  
И CYP17 ГЕНОВ БИОТРАНСФОРМАЦИИ КСЕНОБИОТИКОВ  
У БЕРЕМЕННЫХ С ПРЕЭКЛАМПСИЕЙ**

*Багреева Ю.А., Полякова И.С.*

ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», г. Белгород, РФ

**Актуальность.** Защиту человеческого организма от вредного воздействия химических веществ, в том числе лекарственных препаратов, выполняют

специальные ферментные системы детоксикации. Знание биохимических механизмов детоксикации ксенобиотиков позволяет предложить способы их стимуляции, которые будут способствовать снижению риска развития мультифакториальных заболеваний [1]. Наличие определенных аллельных вариантов генов увеличивает риск развития сахарного диабета [2], преэклампсии, эндометриоза матки, невынашивания беременности, гестоза, плацентарной недостаточности, бронхиальной астмы [3], язвенной болезни желудка, артериальной гипертензии [4].

Одним из важных патогенетических факторов преэклампсии считается повреждающее действие свободных радикалов на клетки и ткани эндотелия. Установлено, что чем тяжелее протекала преэклампсия, тем раньше были диагностированы ее первые клинические симптомы [5].

**Цель исследования** – провести генотипирование и сделать популяционно-генетический анализ распределения полиморфизмов генов NAT2 (rs1799930) и CYP17 (5'-UTR; T>C. Pos.-34) у беременных с преэклампсией.

**Материалы и методы исследования.** Материалом для исследования послужили образцы ДНК 247 беременных женщин с преэклампсией. Для исследования выбирали только тех женщин, которые являются коренными русскими жителями Белгородской области как минимум в трех поколениях. Проведенный на территории Белгородской области сравнительный анализ нескольких генов показал генетическую удаленность русской и украинской популяций [6].

ДНК выделяли из венозной крови пациенток методом фенол-хлороформной экстракции. Анализ исследуемого полиморфизма проводили методом ПЦР ДНК на амплификаторе IQ5 (Bio-Rad) с использованием олигонуклеотидных праймеров и специфических зондов, затем проводили генотипирование методом дискриминации аллелей. Всем женщинам проведено типирование двух молекулярно-генетических маркеров генов биотрансформации ксенобиотиков - NAT2 (rs1799930) и CYP17 (5'-UTR; T>C. Pos.-34). Статистические расчеты осуществлялись с использованием программы «STATISTICA 6.0».

**Результаты исследования.** В результате генотипирования беременных с преэклампсией по гену NAT2 (rs1799930) выявлено преобладание генотипа GG (50,34%). Значительно реже встречался генотип AA – 6,65%. В свою очередь генотип AG наблюдали у 43,01% беременных с преэклампсией.

Анализ распределения аллелей полиморфного локуса NAT2 (rs1799930) показал более высокую частоту аллеля G – 71,58%. Аллель A встречается среди беременных с преэклампсией с частотой 28,42%.

Данные по генотипированию локуса CYP17 (5'-UTR; T>C. Pos.-34) выявили преобладание генотипа СТ (53,04%) над генотипами ТТ (26,53%) и СС (20,43%).

Результаты распределения генетических полиморфизмов генов ферментов биотрансформации ксенобиотиков среди беременных с преэклампсией представлены в таблице 1.

**Таблица 1.** Результаты распределения генетических полиморфизмов полиморфизмов генов NAT2 (rs1799930) и CYP17 (5'-UTR; T>C. Pos.-34) у женщин с преэклампсией

Полиморфизм	Популяционные показатели	Беременные с преэклампсией
NAT2 (rs1799930)	$\Sigma N$	247
	$\chi^2$ (HWE)	0,21
	p (HWE)	>0,05
	$H_o$	0,41
	$H_E$	0,40
	D	+0,03
	t	0,32
CYP17 (5'-UTR; T>C. Pos.-34)	$\Sigma N$	247
	$\chi^2$ (HWE)	0,96
	p (HWE)	>0,05
	$H_o$	0,52
	$H_E$	0,50
	D	+0,06
	t	0,98

Анализ распределения аллелей полиморфного локуса CYP17 (5'-UTR; T>C. Pos.-34) показал незначительное преобладание частоты аллеля Т – 53,65% над аллелем С (46,35%).

Анализ распределения генетических полиморфизмов по локусу NAT2 (rs1799930) среди беременных с преэклампсией показал, что уровень наблюдаемой гетерозиготности составил  $H_o = 0,41$ , уровень ожидаемой гетерозиготности составил  $H_E = 0,40$ .

Анализ распределения генетических полиморфизмов по локусу CYP17 (5'-UTR; T>C. Pos.-34) среди беременных с преэклампсией показал, что уровень наблюдаемой гетерозиготности составил  $H_o = 0,52$ , уровень ожидаемой гетерозиготности составил  $H_E = 0,50$ .

**Выводы.** Таким образом, в результате проведенного исследования, протипированы 2 гена ферментов биотрансформации ксенобиотиков - NAT2 (rs1799930) и CYP17 (5'-UTR; T>C. Pos.-34) среди беременных с преэклампсией, сделан популяционно-генетический анализ распределения полиморфизмов генов ферментов биотрансформации ксенобиотиков среди беременных с преэклампсией с использованием популяционно-статистических методов (критерий  $\chi^2$ ,

наблюдаемый уровень гетерозиготности ( $H_0$ ), ожидаемый уровень гетерозиготности ( $H_E$ ), индекс фиксации Райта ( $D$ ).

Установлено, что распределение частот аллелей и генотипов генов NAT2 (rs1799930), CYP17 (5'-UTR; T>C. Pos.-34), находится в соответствии с законом равновесия Харди-Вайнберга.

#### **Список литературы**

1. Полоников, А.В. Эколого-токсикогенетическая концепция мультифакториальных заболеваний: от понимания этиологии до клинического применения / А. В. Полоников, В. П. Иванов, М. А. Солодилова // Медицинская генетика: ежемесячный научно-практический журнал. – 2008. – Том 7, №11. – С. 3-20.
2. Азарова, Ю.Э. Роль полиморфизмов генов глутаматцистеинлигазы в развитии сахарного диабета 2 типа у жителей Курской области / Ю.Э. Азарова, Е.Ю. Клесова, А.И. Конопля, А.В. Полоников // Научный результат. Медицина и фармация. – 2018. – Т.4, №1. – С. 39-52. doi: 10.18413/2313-8955-2018-4-1-39-52.
3. Polonikov, A.V. Genetic variation of genes for xenobiotic-metabolizing enzymes and risk of bronchial asthma: The importance of gene-gene and gene-environment interactions for disease susceptibility / A.V.Polonikov, V.P. Ivanov, M.A. Solodilova // Journal of Human Genetics –2009 – 54 (8). – P.440-449.
4. Москаленко, М.И. Вовлеченность генов матриксных металлопротеиназ в формирование артериальной гипертензии и ее осложнений (обзор) / М.И. Москаленко // Научный результат. Медицина и фармация. – 2018. – Т.4, №1. – С. 53-69. doi: 10.18413/2313-8955-2018-4-1-53-69.
5. Симанов, И.В. Сроки появления основных клинических симптомов преэклампсии на современном этапе / И.В. Симанов // Научный результат. Медицина и фармация. – 2017. – Т.3, №3. – С. 51-56. doi: 10.18413/2313-8955-2017-3-3-51-56.
6. Рудых, Н.А. Генетические соотношения русских и украинских популяций Белгородской области / Н.А. Рудых, С.С. Сиротина // Научный результат. Медицина и фармация. – 2015. – Т.1, №3. – С. 72-79. doi: 10.18413/2313-8955-2015-1-3-72-79.

### **ОБЗОР ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО РЫНКА РОССИИ И ИРАКА ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ АЛЛЕРГИЧЕСКОГО КОНЬЮНКТИВИТА**

*Бакри Абдулхади Ашур Бакри, Наплеков Д.К.*

ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», г. Белгород, РФ

**Актуальность.** По данным ВОЗ, конъюнктивиты входят в число наиболее опасных глазных болезней, которые приводят к слепоте. Одной из частых форм конъюнктивита является аллергический [1, 4, 7]. Аллергическим конъюнктивитом

(АК) поражено примерно 15-25% населения планеты, в России этот показатель колеблется от 3,3 до 35% в зависимости от региона, в среднем составляя 16,5%. В свою очередь, по данным Министерства здравоохранения Ирака, от офтальмологических заболеваний страдают около 1,3 миллиона человек, из которых 6,3% имеют аллергический конъюнктивит. У лиц, страдающих аллергией, в 50-90% случаях поражаются глаза [6, 9].

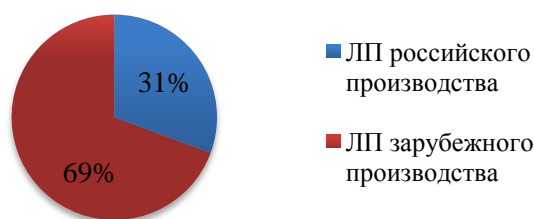
**Цель** – Обзор ассортимента рынка России и Ирака на предмет наличия и разнообразия номенклатуры лекарственных средств, использующихся для терапии аллергических конъюнктивитов.

**Материалы и методы.** В рамках данной работы использован анализ как метод исследования. Изучение ассортимента противоаллергических глазных капель проводилось на основании информации, представленной в официальных реестрах РФ и Ирака.

**Результаты и их обсуждение.**

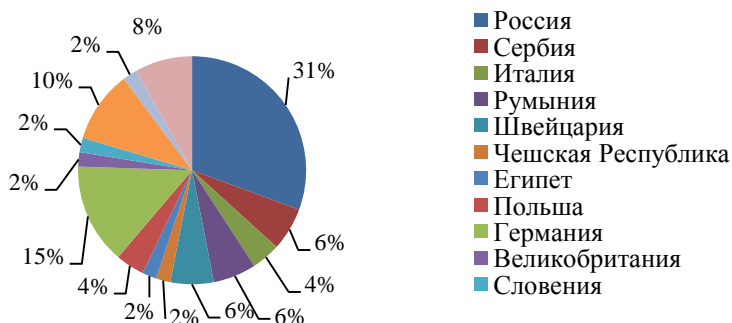
**Обзор российского фармацевтического рынка.**

При изучении ассортимента противоаллергических офтальмологических лекарственных препаратов (ПАОЛП) был проведен анализ по производственному признаку [3, 5, 8]:



**Рисунок 1.** Распределение долей ассортимента ПАОЛП среди производителей в целом

Далее был проведен анализ структуры ассортимента ПАОЛП в разрезе стран-производителей:



**Рисунок 2.** Структура ассортимента ПАОЛП в разрезе стран-производителей

В свою очередь, доля препаратов отражена на рисунке 4:

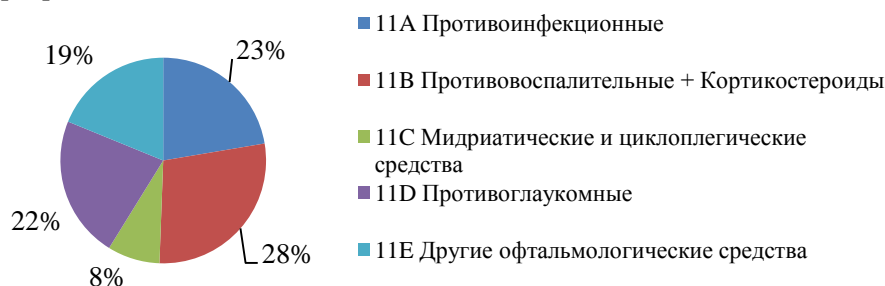




**Рисунок 3.** Структура ассортимента ПАОЛП в разрезе действующих веществ

Кроме того, было установлено, что все ПАОЛП представлены на российском фармацевтическом рынке в форме глазных капель. Как лекарственная форма современные глазные капли обладают таким существенным недостатком, как отсутствие пролонгированного эффекта [2].

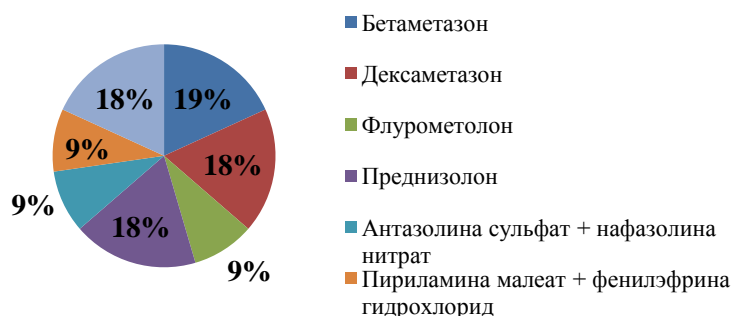
**Обзор фармацевтического рынка Ирака.** Анализ ассортимента фармацевтического рынка Ирака проводился на основе данных, представленных National Board for Selection Of The Drugs: Essential Drugs List (NBSD), согласно которому офтальмологические лекарственные препараты подразделяются на группы [10]:



**Рисунок 4.** Структура ассортимента офтальмологических средств Ирака

То есть, глазные ЛФ, применяемые в терапии АК, относятся к группе 11В, подгруппам 11Ba «Corticosteroids preparations» и 11Bd «Antihistaminic decongestant».

На фармацевтическом рынке Ирака для лечения АК применяются как монокомпонентные препараты, так и комбинированные, на долю последних приходится около 22%, что видно из рисунка 5:



**Рисунок 5.** Структура ассортимента фармацевтического рынка Ирака в разрезе действующих веществ

**Заключение.** Установлено, что в обеих странах большая доля принадлежит зарубежным производителям. Как импортные, так и производимые в самих странах ПАОЛП являются глазными каплями и многие из них обладают стероидной природой, что в совокупности ведет к неэффективной и в то же время опасной терапии АК.

#### **Список литературы**

1. Жилиякова, Е.Т. Применение различных загустителей-пролонгаторов марок коллидона в фармацевтической технологии / Е.Т. Жилиякова, А.В. Агарина, М.Ю. Новикова, Л.Л. Иванова // Научный результат. Медицина и Фармация. – 2016. – Т.2, №4. – С. 95-100. DOI: 10.18413/2313-8955-2016-2-4-95-100.

2. Жилиякова, Е.Т., Изучение биофармацевтических свойств нановолокон для лечения вирусных конъюнктивитов / Е.Т. Жилиякова, А.В. Баскакова, Г.В. Васильев // Научный результат. Медицина и фармация. – 2016. – Т.2, №4. – С. 108-114. DOI: 10.18413/2313-8955-2016-2-4-108-114.

3. Кузьмичева, О.А. Обоснование и разработка состава гранулированной лекарственной формы для профилактики атеросклероза и неалкогольного стеатогепатоза / О.А. Кузьмичева, Е.Т. Жилиякова, О.О. З.Е. Цветкова, Г.В. Васильев // Научный результат. Медицина и фармация. – 2016. – Т.2, №4. – С. 37-42. DOI: 10.18413/2313-8955-2016-2-4-37-42.

4. Жилиякова, Е.Т. Разработка состава и технологии гранул с адсорбционным действием / Е.Т. Жилиякова, О.Ю. Новиков, А.Ю. Малютина, А.В. Бондарев // Научный результат. Медицина и фармация. – 2016. – Т.4, №4. – С. 101-107. DOI: 10.18413/2313-8955-2016-2-4-101-107.

5. Малютина, А.Ю. К вопросу расширения возможностей аналитического оборудования / А.Ю. Малютина, М.Ю. Новикова, Г.В. Васильев, Е.Т. Жилиякова, О.О. Новиков, Д.И. Писарев // Научный результат. Медицина и фармация. – 2016. – Т.2, №4. – С. 84-88. DOI: 10.18413/2313-8955-2016-2-4-84-88.

6. Жилиякова, Е.Т. Результаты сравнительного исследования фармакологической активности субмикроструктурированной субстанции лоратадина / Е.Т. Жилиякова, О.О. Новиков, Н.Н. Сабельникова, Н.А. Писарева, В.И. Кочкаров // Научный результат. Медицина и фармация. – 2015. – Т.1, №3. – С. 159-163. DOI: 10.18413/2313-8955-2015-1-3-159-163.

7. Малютина, А.Ю. К проблеме профилактики и лечения инфекционных заболеваний глаз / А.Ю. Малютина, М.Ю. Новикова, Е.Т. Жилиякова, О.О. Новиков, З.Е. Цветкова // Научный результат. Медицина и фармация. – 2016. – Т.2, №3. – С. 70-77. DOI: 10.18413/2313-8955-2016-2-3-70-77.

8. Трифонов, Б.В. Перспективы развития натуроцветики / Б.В. Трифонов, М.Ю. Новикова, Е.Т. Жилиякова, О.О. Новиков, Д.И. Писарев, И.В. Корниенко // Научный результат. Медицина и фармация. – 2015. – Т.1, №4. – С. 97-101. DOI: 10.18413/2313-8955-2015-1-4-97-101.

## **КОНТЕНТ-АНАЛИЗ ФИТОПРЕПАРАТОВ, КОТОРЫЕ ПРИМЕНЯЮТСЯ В ОБЛАСТИ ОНКОЛОГИИ, УРОЛОГИИ, СТОМАТОЛОГИИ И ПАРАФАРМАЦЕВТИКИ**

*Бойко Н.Н., Жилиякова Е.Т., Новиков О.О., Писарев Д.И.*

Научно-образовательный центр «Фармация», Белгородский государственный национальный исследовательский университет, г. Белгород, РФ.

**Актуальность.** С давних времен растения были главным источником лекарственных средств для человека. Так продолжалось до начала XX века, когда органическая химия получила бурное развитие, и стал возможен синтез новых синтетических субстанций, которые с течением времени все больше стали отдаляться от их природных аналогов. Так появился фенацетин, парацетамол, аспирин, сальварсан и др. При этом за очень короткий промежуток времени в XX веке, приоритет в поиске новых биологически активных веществ (БАВ) для применения в медицине, сместился в сторону синтетических субстанций. Это обусловлено несколькими факторами, среди которых: возможность точного дозирования веществ, предсказуемость появления побочных эффектов, возможность наработки большого количества субстанции за короткий промежуток времени и др. Например, по состоянию на 2017 год приблизительно одна четверть (25 %) среди всех зарегистрированных наименований препаратов в Российской Федерации, относилась к лекарственным средствам из растений [1, 2]. Однако в начале XXI века ученые во всем мире все больше обращают свое внимание на БАВ из растений [3], поскольку многие из них обладают недостижимыми на данный момент фармакологическими свойствами и эффектами в ряде жизненно важных областях медицины.

**Цель исследования** – изучить современные тенденции применения лекарственных растений и препаратов на их основе в области онкологии, урологии для лечения нефроуролитиаза, стоматологии и парафармацевтики.

**Материалы и методы исследования.** Методы исследований: логический, сравнительный, контент-анализ.

**Результаты исследования.** Онкологические заболевания на данный момент представляют важную медицинскую проблему не только в России, но и во всем мире [4]. В результате контент-анализа ГРЛС в группе «L01C Алкалоиды растительного происхождения и другие природные вещества (АТХ)» [1], выяснилось, что среди препаратов для лечения онкологических заболеваний БАВ из барвинка розового, подофила щитовидного, тиса европейского, Карибского оболочника играют важную роль. При этом количество препаратов, которые зарегистрированы на территории РФ для лечения онкологических заболеваний из данных растений, приблизительно равно 873 единицы (2.4 %) из общего количества препаратов. Помимо данных растений в онкологической практике перспективны препараты из безвременника и кампотеки.

Другой серьезной проблемой в медицинской практике являются заболевания почек и в частности нефроуролитиаз, т.е. образование камней в почках [5]. Контент-анализ ГРЛС в группе «G04BC Препараты для лечения нефроуролитиаза (АТХ)» [1], показал, что среди препаратов БАВ из растений составляют более скромную цифру около 49 наименований препаратов (0.13 %). Среди основных растений, экстракты которых входят в состав этих препаратов можно отметить: марену красильную и морковь дикую.

Еще одной проблемой в медицине являются заболевания зубов и десен. При этом по некоторым данным до 95 % людей, как детей, так и взрослых имеют те или иные виды стоматологических заболеваний [6, 7]. В результате проведенного контент-анализа ГРЛС в группе «A01 C Стоматологические препараты (АТХ)» [1], выяснилось, что для лечения стоматологических заболеваний зарегистрировано около 660 наименований препаратов на основе растений (1.8 %). Среди основных растений, которые часто используются в стоматологической практике можно отметить: календулу лекарственную, шалфей лекарственный, ромашку аптечную.

Следует отметить еще одно направление, которое активно развивается в последние десятилетия это парафармацевтическое, которое связано с продвижением на рынок биологически активных добавок к пище (БАД) [8, 9]. Продукция парафармацевтиков направлена на устранение дефицита витаминов, минералов, аминокислот, однако наибольшую группу, составляют БАДы растительного происхождения для улучшения обменных и энергетических процессов в организме [10]. Контент-анализ ГРЛС [1] показал, что на данный момент зарегистрировано около 2793 наименований БАД, направленных для коррекции различных отклонений в организме.

**Выводы.** Изучены современные тенденции применения лекарственных растений и препаратов на их основе в области онкологии, урологии, стоматологии и парафармацевтики. Названы основные растения, используемые для лечения заболеваний в данных областях медицинской практики. Описано количество препаратов на основе ЛРС, которое зарегистрировано на территории РФ для применения в области онкологии (873 шт.), урологии для лечения нефроуролитиаза (49 шт.), стоматологии (660 шт.) и парафармацевтики (2793 шт.).

#### **Список литературы**

1. Государственный реестр лекарственных средств. – Режим доступа: <https://grls.rosminzdrav.ru/Default.aspx>.
2. Бойко, Н.Н. Фитопрепараты, анализ фармацевтического рынка российской федерации / Н.Н. Бойко, А.В. Бондарев, Е.Т. Жиликова, Д.И. Писарев, О.О. Новиков // Научный результат. Медицина и Фармация. – 2017. – Т.3, №4. – С. 30-38. doi: 10.18413/2313-8955-2017-3-4-30-38.
3. Siddiqui, A.A. Role of Natural Products in Drug Discovery Process / A.A. Siddiqui, F. Iram, S. Siddiqui, K. Sahu // Int. J. Drug Dev. & Res. – 2014. – Vol. 6, issue 2. – P. 172-204.

4. Коваленко, Б.С. Анализ мировых и российских тенденций онкологической заболеваемости в XXI веке / Б.С. Коваленко, Т.П. Голивец // Научный результат. Медицина и Фармация. – 2015. – Т.1, №4(6). – С. 79-86. doi: 10.18413/2313-8955-2015-1-4-79-86.
5. Шкодкин, С.В. Современные представления о эпидемиологии и патогенезе уrolитиаза / С.В. Шкодкин, С.А. Батищев, А.А. Невский, С.А. Фиронов, Д.А. Золотухин, В.Ф. Челпан, В.Ф. Куликовский // Научный результат. Медицина и Фармация. – 2016. – Т.2, №4. - С. 4-12. doi: 10.18413/2313-8955-2016-2-4-4-12.
6. Гонтарев, С.Н. Использование фитопрепаратов в стоматологии детского возраста / С.Н. Гонтарев, И.С. Гонтарева, А.В. Никишаева // Научный результат. Медицина и Фармация. – 2016. – Т.2, №2. – С. 17-21. doi: 10.18413/2313-8955-2016-2-2-17-21.
7. Малютина, А.Ю. Новый взгляд на проблему профилактики и лечения заболеваний пародонта / А.Ю. Малютина, Б.В. Трифонов, Е.Т. Жиликова, О.О. Новиков, Д.И. Писарев, А.В. Цимбалистов // Научный результат. Медицина и Фармация. – 2016. – Т.2, №3. – С. 64-69. doi: 10.18413/2313-8955-2016-2-3-64-69.
8. Иващенко, А. Биологически активные добавки как перспективное направление развития фармацевтического рынка / А. Иващенко, О.В. Белоусова, Е.А. Белоусов // Научный результат. Медицина и Фармация. – 2016. – Т.4, №4. – С.89-94. doi: 10.18413/2313-8955-2016-2-4-89-94.
9. Карасев, М.М. Фармакоэкономическое исследование ассортимента биологически активных добавок аптечной организации / М.М. Карасев, О.В. Белоусова, Е.А. Белоусов, И.В. Спичак // Научный результат. Медицина и Фармация. – 2015. – №3. – С.20-27. doi: 10.18413/2313-8955-2015-1-3-20-27.
10. Воронков, А.В. Оценка степени влияния комбинации производного коричной кислоты и соединения полифенольной структуры на физическую работоспособность и психоэмоциональное состояние животных в условиях длительных истощающих нагрузок / А.В. Воронков, В.Т. Абаев, Э.Т. Оганесян, Д.И. Поздняков, А.Д. Геращенко // Научный результат. Медицина и Фармация. – 2017. – Т.3, №1. – С. 42-47. doi: 10.18413/2313-8955-2017-3-1-42-47.

**КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ: ОПЫТ УСПЕШНОЙ ПРЕГРАВИДАРНОЙ  
ПОДГОТОВКИ И ВЕДЕНИЯ ПОСЛЕДУЮЩЕЙ БЕРЕМЕННОСТИ  
У ПАЦИЕНТКИ С ТЯЖЕЛОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ**

*Бонцевич Р.А., Северинова О.В., Щуровская К.В.*

ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», г. Белгород, РФ

**Актуальность темы.** Артериальная гипертония при беременности – это неоднородная патология, которая делится на хроническую артериальную гипертонию, гестационную гипертензию, преэклампсию и неклассифицированную

гипертензию. В основе фармакотерапии артериальной гипертонии во время беременности лежит принцип «эффективность/безопасность» [1]. Артериальная гипертензия встречается у 4–8% беременных. Это вторая (после эмболии) причина материнской смертности. По данным ВОЗ, артериальная гипертензия достигает 40% в структуре материнской смертности. Показатели перинатальной смертности и частота преждевременных родов (10–12%) у беременных с артериальной гипертензией значительно превышают соответствующие у здоровых беременных. Артериальная гипертензия увеличивает риск преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты, может стать причиной нарушения мозгового кровообращения, отслойки сетчатки, эклампсии, массивных коагулопатических кровотечений, фето – плацентарной недостаточности, антенатальной гибели плода [5, 6].

В различных регионах России частота гипертензивных состояний у беременных составляет 7–29% [1]. Болезни сердца и сосудов встречаются у 10–32 % беременных, и их частота неуклонно возрастает [4].

Основные ЛС для плановой терапии АГ у беременных: Метилдопа, Нифедипин, Метопролол.

Резервные ЛС для плановой терапии АГ у беременных: Амлодипин, Верапамил, Бисопролол, Клонидин, Фуросемид, Празозин.

Назначение препаратов из группы резерва возможно при неэффективности или плохой переносимости основных препаратов для лечения АГ у беременных с обоснованием выбора препарата, после одобрения медицинской комиссией [2].

**Результаты исследования.** Пациентка К., 24 лет, нормостенического телосложения в течение 2х лет наблюдалась с тяжелой степенью артериальной гипертензии; при этом вторичная АГ была не подтверждена (комплексно обследована в период госпитализации в областной больнице в 2015 г.). Перечень и дозировки гипотензивных препаратов были подобраны в амбулаторных условиях при консультировании в региональном центре безопасной фармакотерапии беременных и кормящих («BeTIS») на прегравидарном этапе в течение длительного периода наблюдения и коррекции.

В виду наличия побочных эффектов и/или отсутствия ожидаемого эффекта от терапии препаратами из группы основных лекарственных средств плановой терапии артериальной гипертензии у беременных, таких как метилдопа, нифедипин, метопролол, для базисной терапии были применены разрешенные препараты из группы резерва: оригинальные амлодипин («Норваск») в дозе 2,5 мг в сочетании с бисопрололом («Конкор») 2,5 мг/сут [7].

Данное сочетание препаратов было использовано во время всего периода беременности женщины. В III триместре беременности, несмотря на физиологические изменения в организме беременной женщины (повышение уровня ОЦК, повышение ОПСС), у данной пациентки отмечается умеренная гипотония, в связи, с чем было принято решение о снижении дозы одного из гипотензивных

препаратов в 2 раза. Беременность у данной пациентки успешно завершилась рождением живого доношенного ребенка в сроке 40 недель гестации.

**Выводы:** несмотря на исходное тяжелое течение такого экстрагенитального заболевания, как артериальная гипертензия (гипертоническая болезнь 3 степени), правильно подобранная фармакологическая коррекция этого состояния на этапе прегравидарной подготовки и на протяжении всего периода беременности, дает возможность получить успешный результат в виде живого, здорового, доношенного ребенка.

#### **Список литературы**

1. Стрюк, Р.И. Артериальная гипертония при беременности: диагностика, особенности лечения, прогноз / Р.И. Стрюк // Лечебное дело. – 2014.- №3.- С.4.
2. Акушерство национальное руководство / Э.К. Айламазян, В.И. Кулаков, В.Е. Радзинский, Г.М. Савельева. – М., 2009. – С. 339.
3. Артериальная гипертензия во время беременности, в родах и послеродовом периоде. Преэклампсия и эклампсия: Клинический протокол /Л.В. Адамян, Н.В. Артымук, Н.В. Башмакова, Т.Е. Белокрыницкая и др. – М. 2016. – С. 41.
4. Harris D.J., Douglas P.S. Enrollment of women in cardiovascular clinical trials funded by the National Heart, Lung, and Blood Institute // N Engl J Med 2000;343:475–480.
5. Ivlytskaya I.L. Pharmacological efficiency of statins and L-norvalin at an endotoxin-induced endothelial dysfunction / I.L. Ivlytskaya, M.V. Korokin, A.L. Loktionov // Research result: pharmacology and clinical pharmacology. – 2016. – Vol.2, №2: 25-35.
6. Pharmacological correction of fetoplacental insufficiency with fetal growth retardation syndrome / Klycheva O.I., Lazareva G.A., Khuraseva A.B. // Research result: pharmacology and clinical pharmacology. – 2017. – Vol. 3, №2. – P. 64-78. DOI: 10.18413/2313-8971-2017-3-2-64-78.
7. The methodology of assessing the effectiveness of the therapy / Pokrovsky V.M., Polishchuk L.V., Polishchuk S.V. // Research result: pharmacology and clinical pharmacology. – 2017. – Vol. 3, №2. – P. 91-100. DOI: 10.18413/2313-8971-2017-3-2-91-100.

#### **ОЦЕНКА ЗНАНИЙ СТУДЕНТОВ СТАРШИХ КУРСОВ В ВОПРОСАХ ДИАГНОСТИКИ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ: СРАВНЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ASCO-1 и ASCO-2 ПРОЕКТОВ** *Бонцевич Р.А.<sup>1</sup>, Щуровская К.В.<sup>1</sup>, Лысенко А.В.<sup>1</sup>, Северинова О.В.<sup>1</sup>, Леонов А.А.<sup>1</sup>, Леонова А.М.<sup>1</sup>, Черных А.И.<sup>1</sup>, Подковырина<sup>1</sup> В.В., Бояновская<sup>1</sup> В.В., Батищева Г.А.<sup>2</sup>, Черенкова О.В.<sup>2</sup>, Компаниец О.Г.<sup>2</sup>*

<sup>1</sup>Белгородский Национальный Исследовательский Университет, г. Белгород, РФ

<sup>2</sup>Воронежская государственная медицинская академия, г. Воронеж, РФ

<sup>3</sup>Кубанский государственный медицинский университет, г. Краснодар, РФ

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) длительное время протекает без выраженной клинической симптоматики [1, 1], поэтому

своевременная диагностика является одним из важных этапов в лечении, прогнозе и профилактике данного заболевания [7, 8, 9].

**Цель исследования** - определить уровень базовых знаний по вопросам диагностики ХОБЛ у студентов 5 и 6 курса (специальность «Лечебное дело» и «Педиатрия») медицинских вузов с помощью метода анонимного анкетирования.

**Материалы и методы:** В основе исследования находится анализ анонимного анкетирования в рамках проведения мультицентрового проекта ASCO-1 в 2015-2016 годах (участвовали 213 студентов из 5 городов России (Белгород, Воронеж, Саратов, Краснодар и Челябинск)) [3, 6, 10] и ASCO-2 в 2017-2018 годах (Белгород, Воронеж, Краснодар и Днепр, 209 студентов) [4]. Анкетирование студентов было проведено при помощи оригинальной разработанной анкеты, состоящей из 12 вопросов по ХОБЛ, в данной публикации авторы представят результаты по вопросам диагностики ХОБЛ.

**Результаты:** Средний уровень правильных ответов в проектах ASCO-1 и ASCO-2 на вопрос о диагностическом признаке, который не позволит заподозрить ХОБЛ у пациента (хронический субфебрилитет) составил 75,6% (74,65% в ASCO-1 и 76,6% в ASCO-2,  $p=0,726$ ).

На вопрос об обязательном лабораторно-инструментальном маркере ХОБЛ – соотношение объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ1) к форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ)  $< 0,70$  – правильно ответили 66,5% опрошенных студентов (61,5% в ASCO-1 и 71,5% в ASCO-2,  $p<0,01$ ) [5].

Вопрос о подтверждении диагноза ХОБЛ – проведении спирометрии – правильно ответили 69,4% студентов (62% в ASCO-1 и 77% в ASCO-2,  $p<0,001$ ).

**Вывод:** Было выявлено, что, несмотря на наличие учебной и научной литературы в области ХОБЛ, процент неправильных ответов среди опрошенных студентов старших курсов достигает 33,5%. Полученные результаты показали необходимость проведения образовательных мероприятий по вопросам ХОБЛ.

#### **Список литературы**

1. Хроническая обструктивная болезнь легких. Клинические рекомендации / Российское респираторное общество, 2016 – 69 с.
2. Федеральная программа (издание второе переработанное и дополненное) подготовлена по инициативе Российского респираторного общества. Хроническая обструктивная болезнь легких / под ред. акад. РАМН, проф. А.Г.Чучалина – Москва, 2004. – 59 с.
3. Assessment of senior medical students in the field of COPD (ASCO project) / R. Bontsevich, K. Shchurovskaya, T. Pokrovskaya, N. Goncharova, V. Barysheva, G. Ketova, A. Ponomareva, E. Luchinina // *Respirology*. – 2015. – Т. 20. – С. 53.
4. Assessment of senior medical students in the field of COPD (ASCO project). Update 2016 / Roman Bontsevich, Kristina Schurovskaya, Tatyana Pokrovskaya, Natalya Goncharova, Galina Batisheva, Valeriya Barysheva, Galina



Ketova, Asya Ponomareva, Elena Luchinina // European Respiratory Journal – 2017 - №52 (Suppl 61) - 2768.

5. Hurst J.R., Vestbo J., Anzueto A. et al. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. // N. Engl. J. Med. – 2010 - №363- 1128-1138

6. The choice of antimicrobial therapy among physicians in the treatment of gestational pyelonephritis / N.A. Chuhareva, R.A. Bontsevich, K.V. Shchurovskaya, D.S. Denisova // Research result: pharmacology and clinical pharmacology. – 2016. – Vol. 2, №3 (2016). – P. 46-50. doi: 10.18413/2500-235X -2016-2-3-46-50.

7. Analysis of dynamics of antibiotic resistance of pathogens in patients with diabetic foot syndrome undergoing in-patient treatment / G.A. Batishcheva, T.N. Malorodova, T.G. Pokrovskaya, E.E. Kazakova, J.S. Urojevskaya, Zhernakova N.I., O.A. Osipova //Research result: pharmacology and clinical pharmacology. – 2016. – V.2, №1 (2). – P. 46-51.

8. Shulginova, A.A. Pharmacological management of immune and oxidative disturbances in patients with encephalopathy on the background of hypertension / A.A. Shulginova, E.Y. Voronina, N.A. Bistrova // Research result: pharmacology and clinical pharmacology. – 2016. Vol.2, №2. – P. 99-106.

9. Reznikov, K.M. Paradigm of modern pharmacology: development and current approaches / K.M. Reznikov // Research result: pharmacology and clinical pharmacology. – 2016. – Vol. 2, №3. – P. 107-114. doi: 10.18413/2500-235X -2016-2-3-107-114.

10. The analysis of preferences of obstetricians-gynecologists and therapists of Belgorod Region in heartburn and constipation treatment in pregnant women in comparison with All-Russian data / N.A. Chuhareva, R.A. Bontsevich, R.M. Esayan, K.V. Shchurovskaya, A.V. Lysenko // Research result: pharmacology and clinical pharmacology. – 2016. – Vol.2, №4. – P. 68-72. doi: 10.18413/2500-235X-2016-2-4-68-72.

**ОЦЕНКА ЗНАНИЙ СТУДЕНТОВ СТАРШИХ КУРСОВ В ВОПРОСАХ  
ОПРЕДЕЛЕНИЯ, ФАКТОРОВ РИСКА И ПАТОГЕНЕЗА ХРОНИЧЕСКОЙ  
ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ: СРАВНЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ  
ASCO-1 и ASCO-2 ПРОЕКТОВ**

*Бонцевич Р.А.<sup>1</sup>, Щуровская К.В.<sup>1</sup>, Лысенко А.В.<sup>1</sup>, Северинова О.В.<sup>1</sup>, Леонов А.А.<sup>1</sup>,  
Леонова А.М.<sup>1</sup>, Черных А.И.<sup>1</sup>, Подковырина<sup>1</sup> В.В., Бояновская<sup>1</sup> В.В., Батищева  
Г.А.<sup>2</sup>, Черенкова О.В.<sup>2</sup>, Компаниец О.Г.<sup>2</sup>*

<sup>1</sup>Белгородский Национальный Исследовательский Университет, г. Белгород, РФ

<sup>2</sup>Воронежская государственная медицинская академия, г. Воронеж, РФ

<sup>3</sup>Кубанский государственный медицинский университет, г. Краснодар, РФ

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) является одним из лидирующих заболеваний органов дыхания, которая характеризуется

персистирующим ограничением воздушного потока вследствие длительного воспаления и протекает без выраженной клинической симптоматики [1, 2, 5, 9].

**Цель исследования** - определить уровень базовых знаний по хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) в вопросах определения, факторов риска и патогенеза у студентов 5 и 6 курса (специальность «Лечебное дело» и «Педиатрия») медицинских вузов с помощью метода анонимного анкетирования.

**Материалы и методы.** В основе исследования находится анализ анонимного анкетирования в рамках проведения мультицентрового проекта ASCO-1 в 2015-2016 годах (участвовали 213 студентов из 5 городов России (Белгород, Воронеж, Саратов, Краснодар и Челябинск)) [3] и ASCO-2 в 2017-2018 годах (Белгород, Воронеж, Краснодар и Днепр, 209 студента) [4, 6, 7]. Анкетирование студентов было проведено при помощи оригинальной разработанной анкеты, состоящей из 12 вопросов по ХОБЛ, в данной публикации авторы представят результаты по ключевым вопросам ХОБЛ – определение, этиология и патогенез.

**Результаты.** Средний уровень правильных ответов в проектах ASCO-1 и ASCO-2 на первый вопрос анкеты (определение понятия ХОБЛ) составил 59,5% (71,1% в ASCO-1 и 47,4% в ASCO-2,  $p < 0,001$ ).

На второй вопрос анкеты – определение факторов риска развития ХОБЛ – студенты в двух проектах справились на 70,1% (58% в ASCO-1 и 81,3% в ASCO-2,  $p < 0,001$ ).

Третий вопрос анкеты затрагивал такое важное звено ХОБЛ, как патогенез. Справились студенты с этим вопросом на 58,8% (57,3% в ASCO-1 и 60,3% в ASCO-2,  $p > 0,05$ ).

**Вывод.** Было выявлено, что, несмотря на наличие учебной и научной литературы в области ХОБЛ, уровень знаний студентов старших курсов по основным вопросам остается неудовлетворительным. Полученные результаты показали необходимость проведения дополнительных образовательных мероприятий по вопросам ХОБЛ.

#### **Список литературы**

1. Хроническая обструктивная болезнь легких. Клинические рекомендации / Российское респираторное общество, 2016 – 69 с.
2. Федеральная программа (издание второе переработанное и дополненное) подготовлена по инициативе Российского респираторного общества. Хроническая обструктивная болезнь легких / под ред. акад. РАМН, проф. А.Г.Чучалина – Москва, 2004. – 59 с.
3. Assessment of senior medical students in the field of COPD (ASCO project)/ R. Bontsevich, K. Shchurovskaya, T. Pokrovskaya, N. Goncharova, V. Barysheva, G. Ketova, A. Ponomareva, E. Luchinina //Respirology. – 2015. – Т. 20. – С. 53.
4. Assessment of senior medical students in the field of COPD (ASCO project). Update 2016 / Roman Bontsevich, Kristina Schurovskaya, Tatyana

Pokrovskaya, Natalya Goncharova, Galina Batisheva, Valeriya Barysheva, Galina Ketova, Asya Ponomareva, Elena Luchinina. // European Respiratory Journal – 2017 - №52 (Suppl 61) - 2768.

5. The methodology of assessing the effectiveness of the therapy / Pokrovsky V.M., Polishchuk L.V., Polishchuk S.V. // Research result: pharmacology and clinical pharmacology. – 2017. – Vol. 3, №2. – P. 91-100. DOI: 10.18413/2313-8971-2017-3-2-91-100.

6. Evaluation of the influence of combinations of drugs for general anesthesia on change of activity of stress-limiting and stress-realizing links on the clinical model of acute stress damage / Kolesnikov A.N., Ignatenko G.A., Gorodnik G.A., Grigorenko A.P., Kolesnikova A.G., Koktishv I.V. // Research result: pharmacology and clinical pharmacology. – 2017. – Vol.3, №3. – P. 71-88. doi: 10.18413/2313-8971-2017-3-3-71-88.

7. Clinical efficacy of a betablockers therapy in patients with chronic heart failure on the background of postinfarction atherosclerosis / O.A. Osipova, V.F. Kulikovskii, K.G. Plaksina, E.A. Shabanov, E.V. Gosteva // Research result: pharmacology and clinical pharmacology. – 2017. – Vol. 3, №1 – P. 90-96. doi: 10.18413/2500-235X-2017-3-1-90-96.

8. State support for research in pharmacology: an analysis of foreign and domestic experience / Semin A.A. // Research result: pharmacology and clinical pharmacology. – 2017. – Vol.3,№3. – P. 157-168. doi: 10.18413/2313-8971-2017-3-3-157-168.

9. New approaches to prevention of NSAID-gastrotoxicity / Kholodov D.B., Nikolaevsky V.A., Chernov Yu.N., Buzlama A.V. // Research result: pharmacology and clinical pharmacology. – 2017. – Vol.3, №3. – P. 55-70. doi: 10.18413/2313-8971-2017-3-3-55-70.

## **РАЗРАБОТКА МОДЕЛИ КОНТАКТНО-АЛЛЕРГИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА У КРЫС ЛИНИИ Wistar**

*Бурда Ю.Е., Сарычева М.В.*

ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», г. Белгород, РФ

**Актуальность.** Реакция контактной чувствительности мышей к 2,4-динитрофторбензолу (ДНФБ) является моделью иммунного ответа *in vivo*, воспроизводящей контактный дерматит у человека. Известно, что иммунный ответ при развитии гиперчувствительности замедленного типа опосредуется преимущественно Т-лимфоцитами, поскольку эти клетки могут адаптивно переносить реакцию от сенсибилизированного экспериментального животного несенсибилизированному. Реакция гиперчувствительности замедленного типа проявляется в виде воспаления (обычно кожи) в месте повторного попадания антигена [1, 2, 3, 4, 5].

**Цель исследования** – разработка модели контактно-аллергического дерматита у крыс линии Wistar. В качестве индуктора использовали в первый день исследования 3% ДНФБ (динитрофторбензол), в последующие дни эксперимента 1% ДНФБ, который наносили в количестве 200 мкл на предварительно депилированную кожу верхней половины спины.

**Результаты исследования.** В опыт были включены 6 самцов и 6 самок, массой от 200 до 260 г. На 6 сут. от начала эксперимента отмечались признаки выраженного воспаления и гиперемии, которые увеличивались к следующим суткам. В группе самок явления гиперемии, умеренного отека отмечены у всех животных, в группе самцов у 2 животных признаков воспаления к 6-м сут. не было отмечено, у 3 животных оно носило минимальный характер, и у 3 его выраженность не отличалась от группы самцов. Значительных явлений общей интоксикации в обеих группах не выявлено.

**Выводы.** Модель контактно-аллергического дерматита с межклеточным отеком в эпидермисе, гипертрофией и гиперплазией эндотелиальных и элементов сосудов, сужением их просвета, а также периваскулярными инфильтратами, состоящими из лимфоидных клеток, макрофагов, фибробластов, были подтверждены гистологически. Таким образом, аппликации 3%, 1% суспензии динитрофторбензола на кожу спины самок у крыс линии Wistar приводят к стабильно воспроизводимому развитию контактно-аллергического дерматита.

#### **Список литературы**

1. Th17 cells facilitate the humoral immune response in patients with acute viral myocarditis / J. Yuan, A. Cao, Yu M // *Journal of Clinical Immunology* –2010.–№30.– P.226–234.
2. Very late sensitization to parabens induced by repeated applications of an anaesthetic therapeutic plaster to non-damaged skin / H. Assier, P. Wolkenstein, O. Chosidow // *Contact Dermatitis* – 2018 May 23. doi: 10.1111/cod.13029.
3. Allergic contact dermatitis caused by octylisothiazolinone in a leather sofa / Y. Alipour Tehrani, S. Quenan, A. Bugey, P.Piletta // *Contact Dermatitis* – 2018.doi:10.1111/cod.13024.
4. Chemokines: Critical Regulators of Memory T Cell Development, Maintenance, and Function / R.A. Rahimi, A.D. Luster // *Advances in immunology* – 2018– P.71-98. doi: 10.1016/bs.ai.2018.02.002.
5. Mechanisms underlying helper T-cell plasticity: implications for immune-mediated disease / K. Hirahara, A. Poholek, G.Vahedi, A.Laurence, Y.Kanno et al. // *the journal of allergy and clinical immunology*. – 2013. – May. 131 (5). – P. 1276-87.

## **СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ СОВРЕМЕННЫХ АНТИАРИТМИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ III КЛАССА И ИНОВАЦИОННОГО ПРЕПАРАТА SS-68 (лабораторный шифр)**

*Винаков Д.В.<sup>1</sup>, Гончаров Н.Ф.<sup>2</sup>, Маслов М.М.<sup>2</sup>*

<sup>1</sup>«Белгородский государственный национальный исследовательский университет», г. Белгород, Российская Федерация

<sup>2</sup>Курский государственный медицинский университет, г. Курск, РФ

**Актуальность.** Востребованность создания безопасных высокоэффективных антиаритмических лекарственных средств остаётся актуальной задачей на протяжении достаточно долгого периода времени. Это связано, прежде всего, с высокой инвалидизацией и смертностью больных страдающих сердечнососудистыми заболеваниями. Основными причинами этого являются побочные эффекты препаратов, такие как кардиальные («пируэтная» тахикардия) и не кардиальные (дисфункция щитовидной железы, фибрилляция легких и т.д.). В связи с этим оптимизация применения в практике купирования, профилактики и лечения сердечнососудистых заболеваний по средствам определения основных фармакокинетических параметров вещества, является важной задачей [1-10].

**Цель исследования.** Оценить фармакокинетические параметры препаратов амиодарон, соталол, дофетилид и инновационного препарата SS-68 (лабораторный шифр).

**Материалы и методы.** Для сравнительной оценки проведен обзор основных научных статей, по данной тематике, в базах: DBPL, Web of Science, Scopus, Google Scholar, eLibrary, Medline. В ходе анализа был выбран 31 иностранный источник и 11 отечественных.

**Результаты исследования.** Фармакокинетика антиаритмических препаратов III класса достаточно существенно различается для разных классов лекарственных веществ. Соединения SS-68 при пероральном введении (1), SS-68 при внутривенном введении (2), дофетилид (3), соталол (4) в своем фармакокинетическом профиле подчиняются линейной модели первого порядка. Амиодарон (5) обладает более сложной фармакокинетикой – это может быть связано с пресистемным метаболизмом в кишечнике, метаболизмом на слизистой оболочке желудочно-кишечного тракта, либо вовсе с плохой растворимостью субстанции. Важно отметить, что вещества 1-4 имеют гидрофильную природу, тогда как вещество 5 липофильную.

Вещества 2, 3 и 4 обладают низким объемом распределения, что говорит о их нахождении преимущественно в плазме крови, тогда как вещество 5 имеет достаточно высокий объем распределения, что свидетельствует о широком распространении его в тканях организма. Учитывая, что амиодарон обладает липофильной природой, то основным депо послужат ткани с высоким

содержанием липофильной составляющей. Вещества 2, 3, 4 обладают высокой биодоступностью и низким значением периода полувыведения, что наряду с отсутствием активных метаболитов говорит о относительной безопасности данных веществ для организма человека увеличиваясь в ряду 3≥4≥2, чего нельзя сказать о веществе 5 и 1. Собранные данные представлены в табл. 1.

**Таблица 1.** Фармакокинетические показатели некоторых современных антиаритмических препаратов III класса.

Показатели	SS-68 per os	SS-68 intravenous	Дофетилид per os	Соталол per os	Амиодарон per os
Объем распределения, л/кг	10,7±1,2	2,0±1,0	3,0	2,0±0,4	К: 1,3-65,8 СС: 5,0
Биодоступность, %	16,6±4,5	~99	≥90	~100	22-86
Период полувыведения, ч	2,3	3,9	~10(7-13)	~15(10-20)	К: 3-21 Д: ~1248
Метаболиты	-	-	не активные метаболиты	-	Бис-N-дезэтиламиодарон, моно-N-дезэтиламиодарон
Путь выведения	почки	почки	преимущественно почки, частично печень	почки	печень

**Примечание:** К-краткосрочно, Д-долгосрочно, СС – в устойчивом состоянии.

**Выводы.** Инновационный антиаритмический препарат SS-68 (лабораторный шифр) обладает наиболее безопасным фармакокинетическим профилем среди всех представленных соединений.

#### Список литературы

1. Galenko-Yaroshevsky P.A., Kulikov A.L., Vinakov D.V., Avtina T.V., Suzdalev K.F., Pokrovskii M.V. Pharmacokinetic studies derived indole SS-68 with antiarrhythmic and antianginal properties // Research result: pharmacology and clinical pharmacology. – 2016. – Vol. 2, №2. – P. 20-24.

2. Bogus Saida Kazbekovna., Kulikov Alexandr Leonidovich., Vinakov Dmitry Vitalevich., Suzdalev Konstantin Phillipovich., Galenko-Yaroshevskii Pavel Alexandrovich. Anticholinergic activity and pharmacokinetic parameters of agent SS-68 with properties of class III antiarrhythmic drugs // Research result: pharmacology and clinical pharmacology. – 2016. – Vol. 2, №3. – P. 3-10.

3. Bogus S.K., Galenko-Yaroshevskii P.A., Suzdalev K.F. Antiarrhythmic and antianginal properties of new amino derivatives of 1,2- and 1,3-disubstituted indoles. Proc. 5-th annual scientific and practical conference "Laboratory animals science, pharmacology, veterinary medicine". (2015): 8-9.
4. Bogus S.K., Galenko-Yaroshevskii P.A., Suzdalev K.F. Acute toxicity and anti-arrhythmic properties of indole derivative SS-68 under aconitine and chloridecalcium models of arrhythmia New technologies. № 4 (2012): 236 – 239.
5. Development and validation of methods of quantitative determination of the new antidiabetic drug in the blood plasma of rats by high performance liquid chromatography with mass spectrometric detection / A.A. Buzov, A.L. Kulikov, T.V. Avtina, M.V. Pokrovskii, Osipova O.A. Research result: pharmacology and clinical pharmacology. – 2016. – Vol. 2, №1. – P. 52-57.
6. Pharmacokinetic and pharmacodynamic effects of UK-68,798, a new potential class III antiarrhythmic drug. Sedgwick M.L., Rasmussen H.S., Walker D., Cobbe S.M., / Br J ClinPharmacol 1991;31:515–9.
7. . Pharmacodynamics and pharmacokinetics of the novel class III antiarrhythmic agent dofetilide (UK-68,798) in humans. Tham T.C., MacLennan B.A., Burke M.T., Harron D.G., J.Cardiovasc Pharmacol 1993;21:507–12.
8. Pharmacokinetic and pharmacodynamics profiles of d-sotalol and d,l-sotalol. Funck-Brentano C. Eur Heart J 1993;14:30–5.
9. Basic review and comparison of b-blocker pharmacokinetics. Sundquist H. Curr Ther Res 1980;28:S38–44.
10. . Amiodarone pharmacokinetics. Holt D.W., Tucker G.T., Jackson P.R., Storey G.C., Am Heart J 1983;106:840–7.

### **ИЗУЧЕНИЕ ЭНДОТЕЛИО- И КАРДИОПРОТЕКТОРНЫХ ЭФФЕКТОВ 3-ГИДРОКСИ-2-ЭТИЛ-6-МЕТИЛПИРИДИНИЯ НИКОТИНАТ**

*Даниленко Л.М., Котельникова А.С., Тимохина А.С., Даниленко А.П.*

ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», г. Белгород, РФ

**Актуальность.** Результаты экспериментальных и клинических исследований последних лет подтвердили концепцию о важной причинно-следственной взаимосвязи между эндотелиальной дисфункцией и развитием артериальной гипертензии, атеросклероза, хронической сердечной недостаточности, сахарного диабета, метаболического синдрома, хронической почечной недостаточности и их осложнений [1]. Коррекция эндотелиальной дисфункции при сердечно-сосудистой патологии сегодня является одним из наиболее перспективных направлений, определяющих вероятность развития сосудистых осложнений и способствующих улучшению прогноза в целом [2]. Поэтому поиск препаратов обладающих эндотелио- и кардиопротекторной

активностью является актуальной проблемой современной фармакологии [3, 4, 5, 6, 7, 8, 9].

**Цель исследования** – провести оценку эндотелио-и кардиопротекторной активности соединения 3-гидрокси-2-этил-6-метилпиридиния никотината под лабораторным шифром ЛХТ 21-16.

**Материалы и методы исследования.** Опыты проводили на белых крысах-самцах линии Wistar массой 180-220 г. N-нитро-L-аргинин метиловый эфир (L-NAME) вводили ежедневно один раз в сутки внутривенно в дозе 25 мг/кг. Через 7 дней от начала эксперимента под наркозом (хлорал гидрат 300 мг/кг) вводили катетер в левую сонную артерию для регистрации показателей. Показатели гемодинамики: систолическое артериальное давление (САД), диастолическое артериальное давление (ДАД) и частоту сердечных сокращений (ЧСС) измеряли непрерывно посредством датчика и компьютерной программы "Biopac Systems, Inc.". Эндотелийзависимая (ЭЗР) и эндотелийнезависимая (ЭНЗР) сосудистые реакции оценивались посредством проведения функциональных проб с внутривенным введением ацетилхолина (АХ) -40 мкг/кг и нитропрусида [10]. Изучаемую субстанцию ЛХТ- 21-16 (26,0 мг/кг) и препарат референс Мексикор (85,72 мг/кг) вводили внутривенно, однократно за 30 мин до L-NAME в течение 7 суток.

**Результаты исследования.** Согласно дизайну исследования, в контрольной группе животных эндотелиальную дисфункцию моделировали ежедневным в течение 7 суток внутривенным введением L-NAME.

Исследуемую субстанцию и препарат референс мексикор вводили в дозах 26 мг/кг и 85,72 мг/кг соответственно, вводили внутривенно однократно за 30 мин до L-NAME в течение 7 суток. По протоколу на восьмые сутки наркотизированное животное брали в эксперимент. Влияние исследуемых веществ на исходные показатели артериального давления у наркотизированных крыс с моделированием L-NAME-индуцированной патологии представлены на рис. 1А.

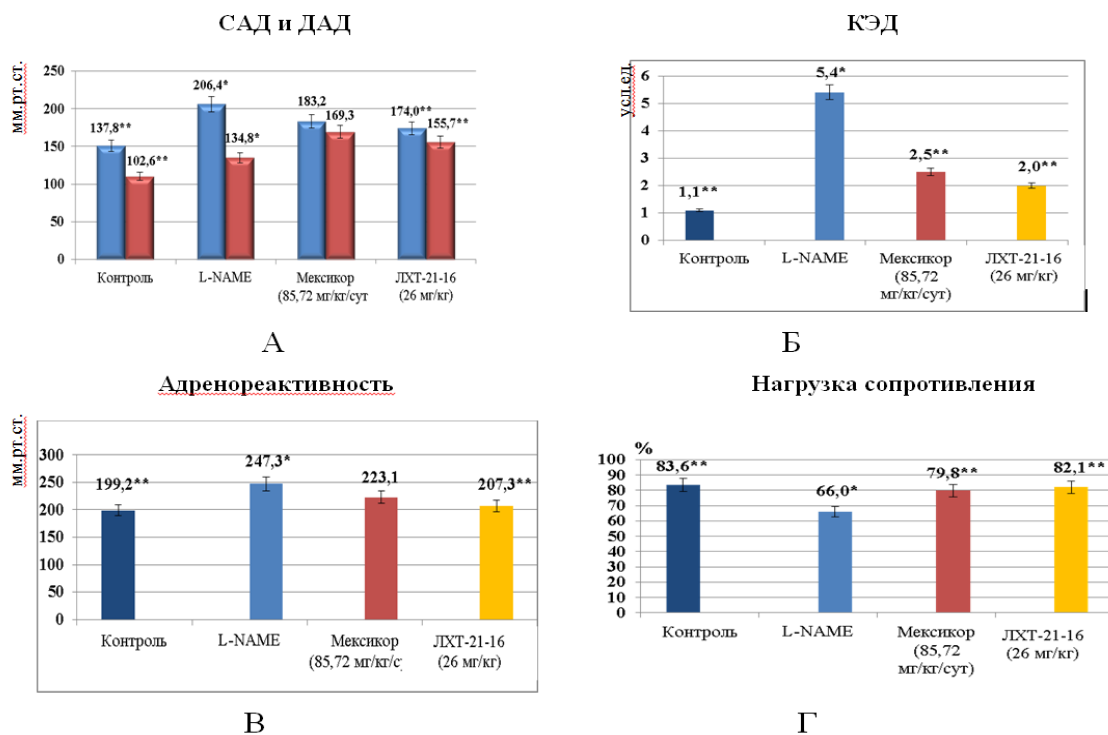
Обнаружено, что не ЛХТ 21-16 (26 мг/кг) не мексикор (85,72 мг/кг) не предотвращали развития выраженной гипертензии и значения САД и ДАД, были достоверно выше соответствующих значений интактных животных во всех сериях экспериментов.

На рисунке 1Б представлены результаты функциональных проб на эндотелийзависимое (ацетилхолин 40 мкг/кг в/в) и эндотелийнезависимое (нитропруссид 30 мг/кг в/в) расслабление сосудов у животных с L-NAME индуцированной патологией на фоне лечения ЛХТ 21-16 (26 мг/кг) не мексикор (85,72 мг/кг). С последующим расчетом КЭД.

Обнаружено, что ЛХТ 21-16 (26 мг/кг) и мексикор (85,72 мг/кг) снижали КЭД до  $2,0 \pm 0,2$  и  $2,5 \pm 0,3$ , соответственно, тогда как в группе животных, получавших L-NAME, он составлял  $5,4 \pm 0,6$ , что свидетельствует об эффективном снижении КЭД под влиянием исследуемых соединений у животных с



моделированием L-NAME индуцированной артериальной гипертензии при недостижении заданных цифр артериального давления.



**Рисунок 1.** Влияние ЛХТ 21-16 (26 мг/кг), мексикора (85,72 мг/кг) на АД (А); коэффициент эндотелиальной дисфункции (Б); адренореактивность (В); нагрузку сопротивлением (Г) при моделировании L-NAME (25 мг/кг внутрибрюшинно, однократно в течение 7 дней) индуцированного дефицита NO. \* -  $p < 0,05$  в сравнении с группой интактных животных; \*\* -  $p < 0,05$  в сравнении с группой контроля.

Проба на адренореактивность характеризовалась выраженным приростом абсолютных значений ЛЖД,  $+dp/dt$ ,  $-dp/dt$ . Максимальное предотвращение повышения адренореактивности вызванное L-NAME-индуцированной патологией выявлено при введении ЛХТ- 21-16 (26,0 мг/кг) предотвращая повышение адренореактивности, приближаясь к значениям у интактных животных рисунок 1В.

При переводе животных на управляемое дыхание обнаружено, что исходные показатели сократимости левого желудочка у животных, получавших L-NAME на фоне ЛХТ 21-16 (26 мг/кг) и мексикор (85,72 мг/кг) достоверно оказались меньше, чем в контрольной группе рисунок 1Г.

**Выводы.** Соединение 3-гидрокси-2-этил-6-метилпиридиния никотинат под лабораторным шифром (ЛХТ 21-16) обладают эндотелио-и кардиопротекторной активностью на модели L-NAME индуцированной эндотелиальной дисфункции.

#### Список литературы

1. Pharmacological correction of L-NAME-induced oxide deficiency with derivatives of 3-(2,2,2-trimethylhydrazinium) propionate / S.Y. Skachilova, O.G. Kesarev, L.M. Danilenko, N.A. Bystrova, A.A. Dolzhikov, S.B. Nikolaev // Research

result: pharmacology and clinical pharmacology. – 2016. – Vol. 2, №1 (2) – P. 36-41. doi: 10.18413/2313-8971-2016-2-1-36-41.

2. Антиоксидантные свойства производных 3-оксипиридина: мексидола, эмоксипина и проксипина / Г.И. Клебанов, О.Б. Любицкий, О.В. Васильева [и др.] // Вопросы медицинской химии. – 2001. – Т. 47. № 3. – С. 288-300.

3. Study of dose-dependent effect of 2-ethyl-6-methyl-3 hydroxypyridine succinate on the contractile function of isolated rat heart / O.G. Kesarev, L.M. Danilenko, M.V. Pokrovskii, A.S. Timokhina, A.V. Khovanskii // Research result: pharmacology and clinical pharmacology. – 2017. – Vol. 3, №1. – P. 3-9. doi: 10.18413/2500-235X-2017-3-1-3-9.

4. Endothelioprotective property of the combination of the thioctic acid and rosuvastatin shown in the endothelial dysfunction models / O.V. Molchanova, T.G. Pokrovskaya, S.V. Povetkin, K.M. Reznikov // Research result: pharmacology and clinical pharmacology. – 2016. – Vol. 2, №1 (2) – P. 9-15. doi: 10.18413/2313-8971-2016-2-1-9-15.

5. Search of new pharmaceuticals on the basis of darbepoetin in the treatment of ischemic stroke (review of literature) / K.M. Reznikov, N.S. Gorbunova, P.D. Kolesnichenko, A.V. Tverskoy, D.A. Kostina, D.A. Bashkatova, V.A. Nikitina // Research result: pharmacology and clinical pharmacology. – 2017. – Vol. 3, №1 – P. 125-136. doi: 10.18413/2500-235X-2017-3-1-125-136.

6. Pleyotropic antiagregant effects of an innovative antiarrhythmic of class III SS-68, an indole derivative / S.K. Bogus, A.S. Dukhanin, A.F. Kucheryavenko, D.V. Vinakov, K.F. Suzdalev, P.A. Galenko-Yaroshevsky // Research result: pharmacology and clinical pharmacology. – 2017. – Vol. 3, №2. – P. 3-13. doi: 10.18413/2313-8971-2017-3-2-3-13.

7. Nadezhdin S.V. Nuclear factor kappa B as a potential target for pharmacological correction endothelium-associated pathology / V.A. Ragulina, D.A. Kostina, A.P. Dovgan, Y.E. Burda // Research result: pharmacology and clinical pharmacology. – 2017. – Vol. 3, №1 – P. 114-124. doi: 10.18413/2500-235X-2017-3-1-114-124.

8. Эндотелиопротективные, кардиопротективные и коронаролитические эффекты производных 3-оксипиридина / М.В. Корокин, Е.Н. Пашин, К.Е. Бобраков, М.В. Покровский, В.А. Рагулина, Е.Б. Артюшкова, Т.Г. Покровская, Л.М. Даниленко, И.В. Цыбульский, В.Ю. Цепелев // Курский научно-практический вестник Человек и его здоровье. – 2009. – № 4. С. 11-19.

9. Endothelium and cardioprotective effects of HMG-Co-A-reductase in combination with L-arginine in endothelial dysfunction modeling / T.A. Denisyuk, G.A. Lazareva, V.Y. Provotorov, Shaposhnikov A.A. // Research result: pharmacology and clinical pharmacology. – 2016. – Vol. 2, №1(2). – P. 4-8.

10. Модель гипергомоцистеининдуцированной эндотелиальной дисфункции у крыс / М.В. Корокин, М.В. Покровский, О.О. Новиков, О.С. Гудырев, В.В. Гуреев, Т.А. Денисюк, Корокина, Л.В., Л.М. Даниленко, В.А. Рагулина, Е.А. Коновалова, А.С. Белоус // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2011. – Т. 152, № 8. – С. 173-175.

## ИССЛЕДОВАНИЕ КАРДИОПРОТЕКТОРНОГО ДЕЙСТВИЯ ПРОИЗВОДНЫХ 3-ОКСИПИРИДИНА НА МОДЕЛИ ГИПО- И РЕПЕРФУЗИИ ИЗОЛИРОВАННОГО СЕРДЦА КРЫС

*Даниленко Л.М., Котельникова А.С., Тимохина А.С., Даниленко А.П.*

ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», г. Белгород, РФ

**Актуальность.** Известно, что в современной кардиологии одним из основных методов лечения ишемической болезни сердца является проведение шунтирующих операций на сердце в условиях искусственного кровообращения, что, однако сопряжено с тотальной ишемией и последующей реперфузией. При этом успех операции во многом зависит от эффективности предоперационной защиты миокарда. В условиях реперфузии развивается постишемическая сократительная дисфункция миокарда [1, 2, 3]. Возобновление кровотока сопровождается замедленным восстановлением сократительной функции. Этот процесс является обратимым и известен как оглушение, или станнирование, миокарда. В развитие миокардиального станнинга вносит огромный вклад генерация ROS. Активация свободнорадикального окисления, энергодефицит в кардиомиоцитах и снижение антиоксидантной защиты в итоге вызывают изменения мембран кардиомиоцитов [4, 5, 6]. Пристальное внимание фармакологов в качестве перспективных лекарственных средств, привлекают соединения амидов пиридин-2-карбоновой кислоты в частности производные 3-оксипиридина [7, 8, 9].

**Цель исследования** – изучить кардиопротекторные эффекты 3-оксипиридина на модели гипо- и реперфузии изолированного сердца крысы.

**Материалы и методы исследования.** В экспериментах на перфузируемых по Лангендорфу изолированных сердец крыс моделировали гипо- и реперфузионного повреждения (гипоперфузия 10- кратное уменьшение объема перфузии при нормальном содержании  $Ca^{2+}$  (2,5 ммоль/л) [10]. О повреждающем действии судили по динамике показателей сократимости на 5-й и 20-й минуте гипоперфузии, и на 5-й и 20-й минуте 20-й мин реперфузии регистрировали показатели сократимости миокарда: ЧСС, ЛЖД,  $+dP/dt_{max}$ ,  $-dP/dt_{max}$  и число реперфузионных фибрилляций.

**Результаты исследования.** Моделирование гипо-и реперфузии позволяет объективно оценить степень кардиопротекторной активности, новых соединений. При изучении кардиопротекторной активности на модели гипо-и реперфузии обнаружено, что при уменьшении перфузии в 10 раз (ишемическая гипоперфузия) происходило выраженное падение ЧСС и показателей сократимости в течение первых 5 мин. К 20-й мин гипоперфузии ЧСС, ЛЖД,  $+dP/dt_{max}$ ,  $-dP/dt_{max}$  были ниже исходных значений. Восстановление исходного объема перфузии (реперфузия) сопровождалась развитием реперфузионных аритмий которые в 3-х случаях из 10 приводили к фибрилляциям.

На 5-й мин реперфузии ЛЖД,  $+dP/dt_{max}$ ,  $-dP/dt_{max}$  в исследуемых группах оставались ниже исходного уровня. Аналогичная тенденция падения параметров сократимости сохранялась и далее до 20-й мин реперфузии, где ЛЖД,  $+dP/dt_{max}$ ,  $-dP/dt_{max}$  составили менее половины исходной величины (таблица 1).

**Таблица 1.** Кардиопротекторное действие ЛХТ- 21-16 ( $1 \times 10^{-4}$  г/мл), препарат Мексикор ( $1 \times 10^{-4}$  г/мл) и верапамил ( $1 \times 10^{-5}$  г/мл) при гипо-и реперфузии на изолированном сердце крысы (в % от исходного уровня) ( $M \pm m$ ;  $n=10$ ).

Показатели	Группа животных	Исход	Время гипоперфузии		Время реперфузии	
			5 минут	20 минут	5 минут	20 минут
ЧСС, уд.в мин	контроль	224,3±8,4	-64,6±3,2	-58,3±2,3	-16,6±10,3	-10,8±16,1
	ЛХТ- 21-16	236,5±4,2	-55,3±2,9	-56,8±5,2	-7,9±2,2*	-4,1±8,1*
	Мексикор	221,4±8,8	-55,3±2,9	-56,8±5,2	-7,9±2,2*	-5,1±8,1 *
	Верапамил	243,4±12,8	-35,3±12,3	-46,4±5,2	+4,1±2,2*	+3,1±8,1 *
ЛЖД, мм рт.ст.	контроль	120,0±9,8	-65,8±7,5	-69,3±9,1	-19,8±8,1	-19,5±14,1
	ЛХТ- 21-16	221,4±8,8	-55,3±2,9	-56,8±5,2	-7,9±2,2*	+3,2±8,1*
	Мексикор	104,0±11,1	-66,0±7,7	-63,2±8,2	-23,0±13,4	-3,8±2,0 *
	Верапамил	221,4±8,8	-35,3±8,8	-51,8±5,2	+4,2±2,2*	+4,7±12,3 *
+ dp/dtmax, мм рт. ст.	контроль	2498±4,7	-76,7±2,5	-78,8±1,5	-19,8±14,1	-15,0±19,0
	ЛХТ- 21-16	221,4±8,8	-55,3±2,9	-56,8±5,2	-7,9±2,2*	-1,1±8,1 *
	Мексикор	2325±6,5	-77,6±2,0	-77,8±5,0	-22,2±7,8	-1,4±12,0*
	Верапамил	221,4±8,8	-32,3±2,9	-46,8±5,2	+4,1±9,4*	+4,3±8,1 *
- dp/dtmax, мм рт. ст.	контроль	1346±1,8	-71,6±2,0	-74,8±10,2	-36,6±10,4	-55,2±12,1
	ЛХТ- 21-16	221,4±8,8	-55,3±2,9	-56,8±5,2	-7,9±2,2*	-5,1±8,1 *
	Мексикор	1168±5,7	-68,5±1,8	-72,5±6,7	-18,8±5,5*	-13,5±6,1
	Верапамил	221,4±8,8	-35,3±2,9	-51,8±5,2	+3,9±2,2*	+4,3±8,1 *

**Примечание:** ЛЖД – левожелудочковое давление (мм.рт.ст);  $+dp/dt_{max}$  максимальная скорость сокращения (мм рт.ст./сек);  $-dp/dt_{max}$  максимальная скорость расслабления (мм рт.ст./сек); ЧСС – частота сердечных сокращений (уд./мин). \* -  $p < 0,05$  в сравнении с группой .

Моделирование гипо-и реперфузии позволяет объективно оценить степень кардиопротекторной активности, новых соединений.

Добавление в перфузированный раствор препарата Мексикора и субстанции ЛХТ- 21-16 ( $1 \times 10^{-4}$  г/мл) не привело к статистически значимым изменений ЛЖД,  $+dP/dt_{max}$ ,  $-dP/dt_{max}$  и ЧСС в период гипоперфузии к 20-й мин в сравнении с контролем. В период реперфузии и Мексикор и ЛХТ- 21-16 ( $1 \times 10^{-4}$  г/мл) в разной степени предотвращали падение показателей сократимости и на 5-й и 20-й мин мало отличались от исходных значений величин, тогда как в контроле

их падение составило 50% и более (таблица 1). Мексикор оказывал кардиопротекторное действие, но в тоже время при восстановлении перфузии сократимость восстанавливалась не полностью. Кроме того в качестве эталонного препарата при гипо-и реперфузионном повреждении был выбран блокатор кальциевых каналов верапамил ( $1 \times 10^{-5}$  г/мл).

Изучаемая субстанция ЛХТ- 21-16 ( $1 \times 10^{-4}$  г/мл) ограничивала постреперфузионные фибрилляции в 2 раза, однако не превосходила по кардиопротекторной активности блокатор кальциевых каналов верапамил ( $1 \times 10^{-5}$  г/мл). На 20 минуте реперфузии добавление в перфузионный раствор ЛХТ- 21-16 приводило к восстановлению сократимости, препарат референс Мексикор ( $10^{-5}$  моль/л) несколько уступал по эффективности таблица 1.

**Выводы.** Таким образом, результаты проведения экспериментов по изучению кардиопротекторной активности субстанции ЛХТ- 21-16 ( $1 \times 10^{-4}$  г/мл) на модели гипо- и реперфузионных повреждений изолированного сердца крыс свидетельствуют об ее защитном действии, выражающемся в способности предотвращать падение показателей сократимости изолированного сердца в период реперфузии, а также уменьшать число реперфузионных аритмий и фибрилляций. Соединение ЛХТ- 21-16 ( $1 \times 10^{-4}$  г/мл), обеспечило статистически достоверно способствовало повышению толерантности сердца к негативному воздействию ишемии и последующей реперфузии, не уступая препарату сравнения Мексикору ( $1 \times 10^{-4}$  г/мл).

#### **Список литературы**

1. Антиоксидантные свойства производных 3-оксипиридина: мексидола, эмоксипина и проксипина / Г.И. Клебанов, О.Б. Любицкий, О.В. Васильева [и др.] // Вопросы медицинской химии. – 2001. – Т. 47. № 3. – С. 288-300.
2. Search of new pharmaceuticals on the basis of darbepoetin in the treatment of ischemic stroke (review of literature) / K.M. Reznikov, N.S. Gorbunova, P.D. Kolesnichenko, A.V. Tverskoy, D.A. Kostina, D.A. Bashkatova, V.A. Nikitina // Research result: pharmacology and clinical pharmacology. – 2017. – Vol. 3, №1 – P. 125-136. doi: 10.18413/2500-235X-2017-3-1-125-136.
3. Metabolic cardioprotection: new concepts in implementation of cardioprotective effects of meldonium / L.M. Danilenko, G.N. Klochkova, I.V. Kizilova, M.V. Korokin // Research Result: Pharmacology and Clinical Pharmacology. – 2016. – Т. 2. № 3. – С. 95-100 doi: 10.18413/2500-235X-2016-2-3-95-100
4. Pleyotropic antiaggregant effects of an innovative antiarrhythmic of class III SS-68, an indole derivative / S.K. Bogus, A.S. Dukhanin, A.F. Kucheryavenko, D.V. Vinakov, K.F. Suzdalev, P.A. Galenko-Yaroshevsky // Research result: pharmacology and clinical pharmacology. – 2017. – Vol. 3, №2. – P. 3-13. doi: 10.18413/2313-8971-2017-3-2-3-13.
5. Эндотелиопротективные, кардиопротективные и коронаролитические эффекты производных 3-оксипиридина / М.В. Корокин, Е.Н. Пашин, К.Е. Бобраков, М.В. Покровский, В.А. Рагулина., Е.Б. Артюшкова, Т.Г. Покровская,

Л.М. Даниленко, И.В. Цыбульский, В.Ю. Цепелев // Курский научно-практический вестник Человек и его здоровье. – 2009. – № 4. С. 11-19.

6. Khadieva T.A., Dovgan A.P., Pokroskaya T.G. Method of correction of endothelial dysfunction with combination of ademetionine and taurine. Research result: pharmacology and clinical pharmacology. – 2016. – Vol.2 , №2 – P. 36-40 doi: 10.18413/2313-8971-2016-2-2-36-40

7. Модель гипергомоцистеининдуцированной эндотелиальной дисфункции у крыс / М.В. Корокин, М.В. Покровский, О.О. Новиков, О.С. Гудырев, В.В. Гуреев, Т.А. Денисюк, Корокина, Л.В., Л.М. Даниленко, В.А. Рагулина, Е.А. Коновалова, А.С Белоус // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2011. – Т. 152, № 8. – С. 173-175.

8. Yakushev V.I. Cardiovascular effects of an arginase II selective inhibitor / V.I. Yakushev, M.V. Pokrovskii // Research result: pharmacology and clinical pharmacology. – 2016. – Vol. 2, №3– P. 28-45. doi: 10.18413/2500-235X -2016-2-3-28-45

9. Kravchenko D.V., Beskhmel'nitsyna E.A., Korokin M.V., Avtina T.V., Sernov L.N., Tishin A.N., Kostina D.A. Molecular screening of prospective candidates for TRPA1 ion channel selective antagonists. Research result: pharmacology and clinical pharmacology. – 2016. – Vol. 2, №1 (2) – P. 63-66. doi: 10.18413/2313-8971-2016-2-1-63-66

10. Исследование кардиопротективного действия моксонидина и доксазозина на модели изолированного сердца крыс / М.В.Покровский, М.С. Брусник, Е.А. Зубарев, И.А. Татаренкова //Курский научно-практический вестник. – 2001– N 3. – С.32-37.

## **КАРДИОПРОТЕКТИВНЫЕ ЭФФЕКТЫ СЕЛЕКТИВНОГО ИНГИБИТОРА АРГИНАЗЫ 2 ИЗ КЛАССА ИМИДАЗОМЕТАЗОЛИНА ПРИ ДОКСОРУБИЦИНОВОЙ МИОКАРДИОПАТИИ**

*Демченко С.А.*

ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», г. Белгород, РФ

**Актуальность.** В последние годы аргиназа 2 рассматривается как новая фармакологическая мишень, селективное ингибирование которой позволяет реализовывать перевод метаболизм L-аргинина с метаболического пути мочевины на eNOS и увеличение выработки NO [1, 2, 3]. В связи с этим, в нашей лаборатории проведен молекулярный скрининг соединений, обладающих селективной способностью ингибировать аргиназу 2. Одним из соединений лидеров стало производное имидазометазолина с лабораторным шифром L207-0525, которое показало эндотелио- и кардиопротективную активность *in vivo*.

**Цель исследования** – провести комплексное изучение защитного действия селективного ингибитора аргиназы 2 при моделировании доксорубицинового повреждения миокарда в эксперименте.

**Материалы и методы исследования.** Кардиопротективное действие L207-0525 (1 мг/кг/сут) при доксорубициновой (20 мг/кг, внутривенно за 48 часов) патологии оценивали по результатам функциональной пробы с высокочастотной стимуляцией (480 уд./мин.) [4, 5].

Исследование устойчивости миокарда к ишемически/реперфузионному повреждению изучали на модели гипо-реперфузии на изолированном сердце крыс при регистрации давления в левом желудочке (ЛЖД). Для комплексной оценки повреждения миокарда в оттекающем перфузате от изолированных сердец определяли изофермент креатинфосфокиназу (КФК-МБ) и лактатдегидрогеназу (ЛДГ). Активность перекисного окисления липидов (ПОЛ) оценивали по содержанию малонового диальдегида (МДА), диеновых конъюгатов (ДК) [6].

Препарат референс мексикор («МираксБиоФарма») вводили в дозе 85.72 мг/кг/сутки [7, 8].

**Результаты исследования.** Доксорубициновая миокардиопатия через 48 часов после моделирования характеризовалась снижением исходных показателей сократимости изолированного по Лангендорфу сердца крыс (табл. 1).

**Таблица 1.** Влияние селективного ингибитора аргиназы 2 L207-0525 (1 мг/кг/сутки) и препарата мексикор (85.72 мг/кг/сутки) на показатели сократительной функции сердца крыс при доксорубициновой кардиомиопатии ( $M \pm m$ ;  $n=10$ ).

Группы животных	ЛЖД	+dp/dt <sub>max</sub>	-dp/dt <sub>max</sub>	ЧСС
Интактные животные	97.4±9.1*	1423±122.2*	1265.2±173.2*	248±32.1
Контроль доксорубицин	63.4±10.1**	925.7±98.4**	843.5±139.2**	234±25.6
Доксорубицин L207-0525 (1 мг/кг/сутки)	87.3±9.7*	1138.4±118.1*	1057.6±119.4*	232±28.1
Доксорубицин + мексикор (85.72 мг/кг/сутки)	86.3±10.4*	1276±119.4*	1159.2±149.3*	228±22.9

**Примечание:** ЛЖД – левожелудочковое давление (мм.рт.ст); +dp/dt<sub>max</sub> максимальная скорость сокращения (мм рт.ст./сек); -dp/dt<sub>max</sub> максимальная скорость расслабления (мм рт.ст./сек); ЧСС – частота сердечных сокращений (уд./мин). \*\* -  $p < 0.005$  в сравнении с группой интактных животных; \* -  $p < 0.005$  в сравнении с группой контроля.

Проведение функциональной пробы с 15-секундной субмаксимальной частотной стимуляцией обнаружело развитие «дефекта диастолы», а  $S_{1TTI}$  увеличивалась до  $8.3 \pm 0.3$  ус.ед. по сравнению с интактными животными  $1.4 \pm 0.1$  ус.ед., т.е. в 8 раз.

Селективный ингибитор аргиназы 2 L207-0525 (1 мг/кг/сутки) и препарат-сравнения мексикор (85.72 мг/кг/сутки) предотвращали развитие

снижение сократимости исходных показателей и развития «дефекта диастолы» при проведении пробы с высокочастотной стимуляцией.  $S_{\text{ГТТ}}$  L207-0525 составили  $6.1 \pm 0,1$  ус.ед., а для мексикора  $5.3 \pm 0.3$  ус.ед., соответственно.

Одновременно, обнаружено, что при моделировании доксорубициновой миокардиопатии, соответственно в 2, 3 и 2,1 раза увеличивалось содержание маркеров ПОЛ малонового альдегида и диеновых конъюгатов, а L207-0525 и мексикор достоверно предотвращали эти эффекты (таблица 2).

**Таблица 2.** Влияние селективного ингибитора аргиназы 2 L207-0525 (1 мг/кг/сутки) и препарата мексикор (85.72 мг/кг/сутки) на значения биохимических маркеров ПОЛ ( $M \pm m$ ;  $n=10$ ).

Группы животных	Малоновый диальдегид, $\mu\text{моль/г ткани}$	Диеновые конъюгаты, $\text{DE}_{232}/\text{г ткани}$
Интактные животные	$1.12 \pm 0.014^*$	$0.37 \pm 0.002^*$
Контроль доксорубицин	$2.41 \pm 0.013^{**}$	$0.68 \pm 0.001^{**}$
Доксорубицин L207-0525 (1 мг/кг/сутки)	$1.09 \pm 0.009^*$	$0.36 \pm 0.0011^*$
Доксорубицин + мексикор (85.72 мг/кг/сутки)	$1.96 \pm 0.017^*$	$0.48 \pm 0.002^*$

**Примечание:** \*\* -  $p < 0.005$  в сравнении с группой интактных животных; \* -  $p < 0.005$  в сравнении с группой контроля.

Таким образом, селективный ингибитор аргиназы 2 L207-0525 (1 мг/кг/сутки) проявлял кардиопротекторную активность на модели доксирубициновой патологии. Наиболее информативным показателем для доксорубициновой миокардиопатии явились результаты пробы с высокочастотной стимуляцией. Подтверждением, кардиопротекторной активности стало снижение уровня маркеров перекисного окисления липидов МДА и ДК. При этом, L207-0525 по кардиопротективной активности оказался сопоставим и/или превосходил мексикор.

#### Список литературы

1. Studying dosedependent endothelio- and cardioprotective activity of selective arginase II inhibitor in hyperhomocysteineinduced endothelial dysfunction / Yakushev V.I., Filippenko N.G., Kizilova I.V., Korokin M.V., Beskhmel'nitsyna E.A., Litvinova A.S. // Research result: pharmacology and clinical pharmacology. – 2016. – Vol. 2, №1(2). – P. 42-45.
2. Yakushev V.I. Cardiovascular effects of an arginase II selective inhibitor / V.I. Yakushev, M.V. Pokrovskii // Research result: pharmacology and clinical pharmacology. – 2016. – Vol. 2, №3. – P. 28-45.
3. Pharmacological efficiency of statins and L-norvalin at an endotoxin-induced endothelial dysfunction / Iv'litskaya I.L., Korokin M.V., Loktionov A.L. // Research result: pharmacology and clinical pharmacology. – 2016. – Vol. 2, №2. – P. 25-35.
4. Study of dose-dependent effect of 2-ethyl-6-methyl-3 hydroxypyridine succinate on the contractile function of isolated rat heart / O.G. Kesarev, L.M.



Danilenko, M.V. Pokrovskii, A.S. Timokhina, A.V. Khovanskii // Research result: pharmacology and clinical pharmacology. – 2017. – Vol. 3, №1. – P. 3-9.

5. Evaluation of cardioprotective effects of the incretinmimetics exenatide and vildagliptin in the experiment / Tarasova A.P., Danilenko L.M., Tatarenkova I.A., Khavansky A.V., Timokhina A.S., Dovgan A.P. // Research result: pharmacology and clinical pharmacology. – 2017. – Vol. 3, №2. – P. 57-63.

6. Endothelium and cardioprotective effects of HMG-Co-A-reductase in combination with L-arginine in endothelial dysfunction modeling / T.A. Denisyuk, G.A. Lazareva, V.Y. Provotorov, Shaposhnikov A.A. // Research result: pharmacology and clinical pharmacology. – 2016. – Vol. 2, №1(2). – P. 4-8.

7. Danilenko L.M., Pokrovskii M.V. 3-(2,2,2-trimethylhydrazinium) propionate: new concept of realization of cardioprotective effect. Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences. – 2014. – 5(6). – P. 1419-1422.

8. Nuclear factor kappa b as a potential target for pharmacological correction endothelium-associated pathology / Ragulina.V.A., Kostina. D.A., Dovgan A.P., Burda. Yu., Nadezhdin S.V. // Research result: pharmacology and clinical pharmacology. – 2017. – Vol 3, №1. – P. 114-124.

## **СЕЛЕКТИВНЫЙ ИНГИБИТОР АРГИНАЗЫ 2 L207-0525: РЕЗУЛЬТАТЫ ОСТРОЙ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ ПРОБЫ**

*Демченко С.А.*

ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», г. Белгород, РФ

**Актуальность.** Эндотелиальная дисфункция и ее фармакологическая коррекция тесно связаны с метаболизмом L-аргинина [1, 2, 3, 4, 5]. L-аргинин как единственный субстрат для синтеза NO, активно биотрансформируется под действием фермента аргиназа. Метаболизм L-аргинина в клетках протекает двумя путями. Первый путь – L-аргинин посредством аргиназы гидролизуется в орнитин и мочевины. Второй – L-аргинин превращается в оксид азота и цитруллин, катализируется NO-синтазой. Ферменты аргиназа и NO-синтаза конкурируют между собой за общий субстрат – L-аргинин [6, 7].

Аргиназа, фермент цикла синтеза мочевины, обладает высокой активностью, превышая таковую NO-синтазы более чем в 1000 раз. Она представлена в виде двух изоформ: аргиназа I – печеночная форма и аргиназа II – внепеченочная форма, локализуясь чаще в почках, простате, тонкой кишке и эндотелии сосудов.

С целью ингибирования аргиназы пытались применять NOHA. Однако в связи с тем, что данное вещество является еще и коферментом цитохрома P<sub>450</sub>, применение его оказалось весьма затруднительным, и взамен ему был синтезирован N $\omega$ -гидрокси-нор-L-аргинин (nor-NOHA) [6, 7]. Также в качестве ингибитора аргиназы исследовали  $\epsilon$ -дифлуорометилорнитин (DFMO) *in vitro* и

in vivo. DFMO блокирует орнитиндекарбоксилазу и увеличивает содержание L-аргинина через цикл мочевины. Однако для уменьшения активности аргиназы требуются большие концентрации DFMO, а это способствует усилению независимых сосудистых реакций и накоплению орнитина. Достаточно высокую активность в отношении снижения активности аргиназы проявили такие вещества, как S-(2-бороноэтил)-L-цистеин (BEC) и 2(S)-амино-6-гексановой кислоты (ABH). Еще одним ингибитором аргиназы является L-норвалин [6, 7].

Однако описанные на сегодняшний день ингибиторы аргиназы являются малоселективными либо неселективными и подавляют активность как аргиназы II, так и аргиназы I. Снижение активности аргиназы I сопряжено с рядом нежелательных эффектов.

В связи с вышеизложенным, актуальным является поиск новых высокоселективных ингибиторов аргиназы II.

В НИИ фармакологии живых систем НИУ «БелГУ», совместно с ТВЦ «ХимРар» в результате высокоэффективного молекулярного скрининга были отобраны соединения-лидеры обладающие высокой селективностью ингибирования аргиназы II. Одним из наиболее перспективных соединений является L207-0525 [8, 9, 10].

**Цель исследования** – оценить эффекты селективного ингибитора аргиназы II L207-0525 на артериальное давление у ненаркотизированных крыс при проведении острой фармакологической пробы.

**Материалы и методы исследования.** Эксперименты проведены на 70 ненаркотизированных крысах Wistar. Кардиогемодинамическое действие селективного ингибитора аргиназы II L207-0525 при внутрижелудочном введении в дозах 1, 2, 4, 8, 16 32 мг/кг оценивали через 15, 30, 45, 60 и 120 мин. За контрольные значения выбраны показатели АД сист, АДдиаст, ЧСС за 15 мин до введения и в указанные интервалы при введении внутрижелудочно плацебо.

Измерения АД и ЧСС проводили на хвосте с помощью манжеточного датчика аппаратного комплекса MP 150 производства «Віорас-systems» (США), компьютерной программы AcqKnowledge 4.1. При этом крысы находились в пенале при внешней температуре 37 градусов С.

**Результаты исследования.** Острая фармакологическая проба с регистрацией артериального давления и частоты сердечных сокращений на хвосте у ненаркотизированных крыс показала хорошую переносимость препарата и визуально не влияла на общее состояние животных.

Динамика кардиогемодинамических показателей при проведении острой фармакологической пробы представлена в таблице 1.

**Таблица 1.** Влияние селективного ингибитора аргиназы II L207-0525 на показатели кардиогемодинамики у ненаркотизированных крыс при проведении острой фармакологической пробы ( $M \pm m$ ;  $n=10$ ).

Время, мин	Группы животных	АД сист	АД диаст	ЧСС
15 мин до введения	Интактные L207-0525	125.4±9.1	84.5±7.2	397±32
	1 мг/кг	127.7±9.3	82.7±6.9	401±30
	2 мг/кг	126.3±9.8	83.8±7.3	395±27
	4 мг/кг	125.8±8.3	81.6±7.1	398±31
	8 мг/кг	127.9±10.1	83.1±7.9	402±28
	16 мг/кг	125.4±9.7	83.5±6.2	396±29
15 мин после введения	Интактные L207-0525	126.7±9.3	85.1±7.0	396±31
	1 мг/кг	121.0±8.4	79.5±6.7	399±30
	2 мг/кг	115.1±9.3	77.9±7.0	407±32
	4 мг/кг	113.8±8.5	75.2±7.3	408±31
	8 мг/кг	109.4±8.1*	72.4±6.1*	410±29
	16 мг/кг	103.1±7.8*	70.9±6.2*	412±30
30 мин после введения	Интактные L207-0525 1	127.3±9.7	87.0±7.1	398±30
	1 мг/кг	119.1±8.4	76.2±6.0	406±31
	2 мг/кг	112.9±9.2	74.1±6.2	408±32
	4 мг/кг	109.1±7.7*	70.0±6.1*	412±32
	8 мг/кг	105.4±6.9*	67.9±5.9*	416±33
	16 мг/кг	100.3±6.7*	65.1±6.0*	418±33
45 мин после введения	Интактные L207-0525 1	125.1±9.5	86.9±7.0	400±31
	1 мг/кг	115.9±8.4	74.9±6.2	405±32
	2 мг/кг	109.7±7.7*	70.1±5.1*	408±31
	4 мг/кг	105.3±7.9*	67.0±5.2*	418±33
	8 мг/кг	100.9±6.9*	61.9±5.1*	425±32
	16 мг/кг	98.3±6.7*	59.4±4.9*	430±30
60 мин после введения	Интактные L207-0525 1	129.2±9.6	87.9±6.0	400±31
	1 мг/кг	108.1±8.0*	70.9±6.1*	412±31
	2 мг/кг	105.9±7.5*	66.0±6.0*	419±32
	4 мг/кг	103.5±7.7*	64.8±5.4*	429±31
	8 мг/кг	97.8±7.5*	60.9±5.0*	434±33
	16 мг/кг	90.1±6.5*	56.3±5.1*	437±32
120 мин после введения	Интактные L207-0525 1	130.6±9.1	89.4±6.2	407±32
	1 мг/кг	105.2±7.5*	68.5±6.0*	420±31
	2 мг/кг	101.3±7.1*	62.1±5.1*	428±30
	4 мг/кг	98.5±6.6*	60.9±4.9*	439±28
	8 мг/кг	95.2±6.4*	58.4±5.0*	450±29
	16 мг/кг	90.2±6.6*	57.9±4.8*	454±24

**Примечание:** АДсист - систолическое артериальное давление (мм рт.ст.); АДдиаст – диастолическое артериальное давление (мм рт.ст.); ЧСС – частота сердечных сокращений (уд./мин). \*\* -  $p < 0.005$  в сравнении с группой интактных животных; \* -  $p < 0.005$  в сравнении с группой контроля.

**Заключение.** Таким образом, селективный ингибитор аргиназы 2 L207-0525 при проведении острой фармакологической пробы в диапазоне доз 1-16 мг/кг, внутривенно, оказывал гипотензивное действие у ненаркотизированных крыс снижая к 120 мин наблюдения дозозависимо снижая артериальное давление на 15-30%.

## Список литературы

1. Эндотелиопротективные эффекты резвератрола и его комбинаций с эналаприлом и лозартаном при экспериментальном моделировании дефицита оксида азота / Кочкаров В.И., Покровский М.В., Корнеев М.М., Покровская Т.Г., Гладченко М.П., Артющкова Е.Б., Метельская В.А., Туманова Н.Г., Файтельсон А.В., Дудка В.Т., Клявс Ю.П., Зеленкова Т.И., Гудырев О.С. // Кубанский Научный Медицинский Вестник. – 2006. – № 9. – С. 150-152.
2. Принципы фармакологической коррекции эндотелиальной дисфункции / Покровская Т.Г., Кочкаров В.И., Покровский М.В., Артющкова Е.Б., Пашин Е.Н., Корокин М.В., Корокина Л.В., Залозных Я.И., Клявс Ю.П., Брусник М.В., Корнеев М.М., Черноморцева Е.С., Чулюкова Т.А., Зеленкова Т.И., Ахметзянова И.Н., Смешко Н.В., Мальхин В.А. // Кубанский Научный Медицинский Вестник. – 2007. – № 1-2. – С. 146-149.
3. Comparative study of potential endothelioprotectors and impaza in modeled nitric oxide deficiency / Pokrovskii M.V., Kochkarov V.I., Pokrovskaya T.G., Artyushkova E.B., Pashin E.N., Danilenko L.M., Korokin M.V., Belous A.S., Korokina L.V., Malykhin V.A., Zaloznykh Ya.I., Brusnik M.S., Zhavbert E.S. // Bulletin Of Experimental Biology And Medicine. – 2009. – Т.148, №3. – С. 514-517.
4. Фармакологическая коррекция 1-аргинином "адма-енос-ассоциированных мишеней" при экспериментальной преэклампсии / Покровский М.В., Покровская Т.Г., Гуреев В.В., Барсук А.А., Проскуракова Е.В., Корокин М.В., Белоус А.С., Левашова О.В., Мальцева Н.В., Полянская О.С. // Кубанский Научный Медицинский Вестник. – 2010. – №1. – С. 85-92.
5. Кардио- и эндотелиопротективные эффекты ингибитора аргиназы 1-норвалина при моделировании 1-name индуцированного дефицита оксида азота / Цепелева С.А., Покровский М.В., Покровская Т.Г., Корокин М.В., Денисюк Т.А., Котельникова Л.В., Лопатин Д.В., Титарева Л.В., Черноморцева Е.С., Дудина Э.Н., Коновалова Е.А., Лосенок П.И., Локтионова И.Л., Терехова Е.Г., Бабко С.А. // Кубанский Научный Медицинский Вестник. – 2011. – №4. – С. 185-188.
6. Studying dosedependent endothelio- and cardioprotective activity of selective arginase II inhibitor in hyperhomocysteineinduced endothelial dysfunction / Yakushev V.I., Filippenko N.G., Kizilova I.V., Korokin M.V., Beskhmel'nitsyna E.A., Litvinova A.S. // Research result: pharmacology and clinical pharmacology. – 2016. – Vol.2, №1 (2). – P. 42-45.
7. Cardiovascular effects of an arginase II selective inhibitor / Yakushev V.I., Pokrovskii M.V. // Research result: pharmacology and clinical pharmacology. – 2016. – Vol.2, №3. – P. 28-45.
8. Pharmacological efficiency of statins and L-norvalin at an endotoxin-induced endothelial dysfunction / Ivlytskaya I.L., Korokin M.V., Loktionov A.L. // Research result: pharmacology and clinical pharmacology. – 2016. – Vol. 2, №2. – P. 25-35.
9. Endothelium and cardioprotective effects of HMG-Co-A-reductase in combination with L-arginine in endothelial dysfunction modeling / T.A. Denisyuk, G.A.

Lazareva, V.Y. Provotorov, Shaposhnikov A.A. // Research result: pharmacology and clinical pharmacology. – 2016. – Vol. 2, №1(2). – P. 4-8.

10. Nuclear factor kappa b as a potential target for pharmacological correction endothelium-associated pathology / Ragulina.V.A., Kostina. D.A., Dovgan A.P., Burda. Yu., Nadezhdin S.V. // Research result: pharmacology and clinical pharmacology. – 2017. – Vol 3, №1. – P. 114-124.

**ЭНДОТЕЛИОПРОТЕКТИВНЫЕ ЭФФЕКТЫ СЕЛЕКТИВНОГО  
ИНГИБИТОРА АРГИНАЗЫ II ПРИ МОДЕЛИРОВАНИИ  
ГОСОЦИСТЕИН-ИНДУЦИРОВАННОЙ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ  
ДИСФУНКЦИИ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ  
РЕЗУЛЬТАТЫ ОСТРОЙ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ ПРОБЫ**

*Демченко С.А.<sup>1</sup>, Гончаров Н.Ф.<sup>2</sup>, Погосян А.В.<sup>2</sup>*

<sup>1</sup>ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», г. Белгород, РФ

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО Курский государственный медицинский университет

**Актуальность.** Гипергомоцистеинемия может являться независимым фактором развития эндотелиальной дисфункции или усиливать уже имеющееся повреждение эндотелия [1, 2, 3].

Одновременно, появление в последние годы понятий «эндогенного ингибирования» эндотелиальной NO-синтазы (eNOS) и «разрыва eNOS» привело к интенсификации исследований, направленных на их предотвращение, как ключевых звеньев в коррекции эндотелиальной дисфункции. Метилированные аналоги L-аргинина - асимметричный диметиларгинин (ADMA) и монометиларгинин (L-NMMA) - являются эндогенными ингибиторами эндотелиальной синтазы оксида азота (eNOS) [3, 4, 5, 6, 7]. «Разрыв eNOS» представляет собой переключение ферментной активности eNOS на выработку супероксида, а не окиси азота.

Ферменты аргиназа и NO-синтаза конкурируют между собой за общий субстрат – L-аргинин [6, 7, 8, 9, 10]

Аргиназа, фермент цикла синтеза мочевины, обладает высокой активностью, превышая таковую NO-синтазы более чем в 1000 раз. Она представлена в виде двух изоформ: аргиназа I – печеночная форма и аргиназа II – внепеченочная форма, локализующихся чаще в почках, простате, тонкой кишке и эндотелии сосудов.

В связи с вышеизложенным, актуальным является поиск новых высокоселективных ингибиторов аргиназы II.

В НИИ фармакологии живых систем НИУ «БелГУ», совместно с ТВЦ «ХимРар» в результате высокоэффективного молекулярного скрининга были отобраны соединения-лидеры обладающие высокой селективностью

ингибирования аргиназы II. Одним из наиболее перспективных соединений является L207-0525 [11, 12].

**Цель исследования** – оценить эндотелио- и кардиопротективные эффекты селективного ингибитора аргиназы II L207-0525 при моделировании гомоцистеин-индуцированной эндотелиальной дисфункции.

**Материалы и методы исследования.** Для моделирования гипергомоцистеин-индуцированной эндотелиальной дисфункции вводился метионин (ООО «Полисинтез», г. Белгород) ежедневно, один раз в сутки, внутривенно, в дозе 3 г/кг в течение семи дней. В качестве контрольной использовалась группа с ежедневным, однократным в сутки, в течение семи дней внутривенным введением 10% раствора ТВИН 80 в дозе 1 мл/кг.

Раствор для внутривенного введения метионина готовили *ex tempore* с помощью солюбилизатора ТВИН 80 и 1% крахмального раствора.

Оценка эндотелийзависимых и эндотелийнезависимых сосудистых реакций.

На восьмой день от начала эксперимента под наркозом (хлоралгидрат 300 мг/кг) вводили катетер в левую сонную артерию для регистрации показателей, болюсное введение фармакологических агентов осуществляли в правую бедренную вену. Показатели гемодинамики: систолическое артериальное давление (САД), диастолическое артериальное давление (ДАД) и частоту сердечных сокращений (ЧСС) измеряли непрерывно посредством аппаратно-программного комплекса "Віорас" и компьютерной программы "AcqKnowledge". Проводили функциональные пробы: проба на эндотелийзависимую вазодилатацию (ЭЗВД) в ответ на внутривенное введение ацетилхолина (40 мкг/кг) и проба на эндотелийнезависимую вазодилатацию (ЭНВД) в ответ на внутривенное введение нитропруссид натрия (30 мкг/кг). значения стабильных метаболитов оксида азота TOTAL NOx с помощью реактива Гриса [1].

**Результаты исследования.** Внутривенное введение метионина в дозе 3 г/кг однократно в сутки в течение 7 дней не привело к статистически значимому изменению артериального давления

В наших экспериментах КЭД в группе интактных самцов составил -  $1,1 \pm 0,1$ , в контрольной группе животных, получавших ТВИН 80 -  $0,9 \pm 0,2$ , при гипергомоцистеин индуцированном дефиците оксида азота -  $3,3 \pm 0,3$

Гипергомоцистеин индуцированная модель патологии приводит к увеличению абсолютных значений ЛЖД в пробе на адренореактивность и снижению миокардиального резерва в пробе нагрузки сопротивлением.

У интактных самцов миокардиальный резерв к 25 секунде проведения пробы составлял  $83,6 \pm 7,7$  относительно значений на 5-й секунде, в контрольной группе животных  $85,4 \pm 6,1$ , а у животных с гипергомоцистеин индуцированной патологией данный показатель был значительно ниже и составил соответственно  $65 \pm 5,5\%$ .

Концентрация стабильных метаболитов оксида азота (NOx) у животных, получавших метионин  $72,9 \pm 4,6$  мкМоль, тогда как соответствующие значения у интактных животных составили -  $121,2 \pm 7,4$  мкМоль.

Внутрижелудочное введение метионина в дозе 3 г/кг привело к статистически значимому увеличению концентрации гомоцистеина. Так в контрольной группе животных, получавших ТВИН 80 данный показатель составил  $8,6 \pm 1,4$  мкМоль/л, в группе животных, получавших метионин -  $53,5 \pm 8,1$  мкМоль/л.

Применение селективного ингибитора аргиназы II L207-0525 в дозах 1 и 10 мг/кг внутрижелудочно обнаружило выраженное эндотелиопротективное действие на фоне гомоцистеин-индуцированной эндотелиальной дисфункции. Так, значения КЭД составили  $1,7 \pm 0,3$  и  $1,5 \pm 0,2$  у.е., тогда как в контроле  $3,5 \pm 0,4$  у.е. Одновременно, L207-0525 обнаружил кардиопротективное действие, выражающееся в предотвращении увеличения адренореактивности и истощение миокардиального резерва, а также снижении отрицательной динамики значений конечных метаболитов оксида азота NOx. Параллельно с динамикой эндотелиопротективного эффекта селективный ингибитор аргиназы II L207-0525 обнаружил положительное действие в отношении снижения гипертрофии миокардиоцитов.

**Выводы:** Одной из фармакотерапевтических стратегий коррекции эндотелиальной дисфункции является использование селективных ингибиторов аргиназы II.

#### Список литературы

1. Модель гипергомоцистеининдуцированной эндотелиальной дисфункции у крыс / Корокин М.В., Покровский М.В., Новиков О.О., Гудырев О.С., Гуреев В.В., Денисюк Т.А., Корокина Л.В., Даниленко Л.М., Рагулина В.А., Коновалова Е.А., Белоус А.С. // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2011. – Т. 152, № 8. – С. 173-175.
2. Эндотелиопротективные эффекты резвератрола и его комбинаций с эналаприлом и лозартаном при экспериментальном моделировании дефицита оксида азота / Кочкаров В.И., Покровский М.В., Корнеев М.М., Покровская Т.Г., Гладченко М.П., Артюшкова Е.Б., Метельская В.А., Туманова Н.Г., Файтельсон А.В., Дудка В.Т., Клявс Ю.П., Зеленкова Т.И., Гудырев О.С. Кубанский // Научный Медицинский Вестник. – 2006. – № 9. – С. 150-152.
3. Принципы фармакологической коррекции эндотелиальной дисфункции / Покровская Т.Г., Кочкаров В.И., Покровский М.В., Артюшкова Е.Б., Пашин Е.Н., Корокин М.В., Корокина Л.В., Залозных Я.И., Клявс Ю.П., Брусник М.В., Корнеев М.М., Черноморцева Е.С., Чулюкова Т.А., Зеленкова Т.И., Ахметзянова И.Н., Смешко Н.В., Малыхин В.А. // Кубанский Научный Медицинский Вестник. – 2007. – № 1-2. – С. 146-149.
4. Comparative study of potential endothelioprotectors and impaza in modeled nitric oxide deficiency / Pokrovskii M.V., Kochkarov V.I., Pokrovskaya T.G.,

Artyushkova E.B., Pashin E.N., Danilenko L.M., Korokin M.V., Belous A.S., Korokina L.V., Malykhin V.A., Zaliznykh Ya.I., Brusnik M.S., Zhavbert E.S. // *Bulletin Of Experimental Biology And Medicine*. – 2009. – Т. 148. № 3. – С. 514-517.

5. Фармакологическая коррекция L-аргинином "ADMA-eNOS-ассоциированных мишеней" при экспериментальной преэклампсии / Покровский М.В., Покровская Т.Г., Гуреев В.В., Барсук А.А., Проскурякова Е.В., Корокин М.В., Белоус А.С., Левашова О.В., Мальцева Н.В., Полянская О.С. // *Кубанский Научный Медицинский Вестник*. – 2010. – № 1. – С. 85-92.

6. Кардио- и эндотелиопротективные эффекты ингибитора аргиназы L-норвалина при моделировании L-NAME индуцированного дефицита оксида азота / Цепелева С.А., Покровский М.В., Покровская Т.Г., Корокин М.В., Денисюк Т.А., Котельникова Л.В., Лопатин Д.В., Титарева Л.В., Черноморцева Е.С., Дудина Э.Н., Коновалова Е.А., Лосенок П.И., Локтионова И.Л., Терехова Е.Г., Бабко С.А. // *Кубанский Научный Медицинский Вестник*. – 2011. – № 4. – С. 185-188.

7. Arginase inhibitor in the pharmacological correction of endothelial dysfunction / Pokrovskiy M.V., Pokrovskaya T.G., Kochkarov V.I., Korokin M.V., Gureev V.V., Gudyrev O.S., Tsepeleva S.A., Konovalova E.A., Korokina L.V., Dudina E.N., Babko A.V., Terehova E.G. // *International Journal of Hypertension*. – 2011. – Т. 2011. – С. 515047.

8. Studying dosedependent endothelio- and cardioprotective activity of selective arginase II inhibitor in hyperhomocysteineinduced endothelial dysfunction / Yakushev V.I., Filippenko N.G., Kizilova I.V., Korokin M.V., Beskhmel'nitsyna E.A., Litvinova A.S. // *Research result: pharmacology and clinical pharmacology*. – 2016. – Vol.2, №1 (2). – P. 42-45.

9. Cardiovascular effects of an arginase II selective inhibitor / Yakushev V.I., Pokrovskii M.V. // *Research result: pharmacology and clinical pharmacology*. – 2016. – Vol.2, №3. – P. 28-45.

10. Pharmacological efficiency of statins and L-norvalin at an endotoxin-induced endothelial dysfunction / Ivlytskaya I.L., Korokin M.V., Loktionov A.L. // *Research result: pharmacology and clinical pharmacology*. – 2016. – Vol. 2, №2. – P. 25-35.

11. Endothelium and cardioprotective effects of HMG-Co-A-reductase in combination with L-arginine in endothelial dysfunction modeling / T.A. Denisuyk, G.A. Lazareva, V.Y. Provotorov, Shaposhnikov A.A. // *Research result: pharmacology and clinical pharmacology*. – 2016. – Vol. 2, №1(2). – P. 4-8.

12. Nuclear factor kappa b as a potential target for pharmacological correction endothelium-associated pathology / Ragulina.V.A., Kostina. D.A., Dovgan A.P., Burda. Yu., Nadezhdin S.V. // *Research result: pharmacology and clinical pharmacology*. – 2017. – Vol 3, №1. – P. 114-124.



## АНТИИШЕМИЧЕСКИЙ ЭФФЕКТ СТАТИНОВ НА МОДЕЛИ КОРОНАРООККЛЮЗИОННОГО ИНФАРКТА МИОКАРДА У КРЫС

*Денисюк Т.А.*

ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», г. Белгород, РФ

**Актуальность.** В настоящее время актуальной задачей является не только поиск новых молекул, обладающих антиишемическим и цитопротекторным действием, но и изучение возможностей реализации данных эффектов у уже известных препаратов, в особенности с полимодальными свойствами [1, 2]. В качестве кандидатов на роль исследуемых препаратов следует рассмотреть ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы или статины, известные своими плеiotропными эффектами [3], связанными, как считается, с ингибированием пренилирования малых ГТФаз: Rho, Rac и Ras [4], тем самым, предотвращающие активацию ими соответствующих сигнальных путей, участвующих в развитии клеточных реакций на повреждение, приводящих к неблагоприятным последствиям, а также активацией NF- $\kappa$ B [5]. С учетом вышеописанного, предполагаемый выраженный кардиопротекторный эффект при применении данных фармакологических агентов представляется рационально обоснованным и требует экспериментального подтверждения [1, 6, 7, 8]. Доклинические исследования предполагают использование высокоэффективного молекулярного скрининга [9], моделирование патологии [10], исследование фармакокинетики [11, 12], токсикологии [13] и т.д. Это в полной мере является актуальным и для изучения плеiotропных эффектов статинов [14] и других жизненно важных препаратов [2, 15, 16, 17].

**Цель:** изучить антиишемический эффект аторвастатина, симвастатина, розувастатина и нанопартикулированного розувастатина в нескольких дозах, проявляющийся в уменьшении зоны некроза на модели коронароокклюзионного инфаркта миокарда у крыс.

**Материалы и методы.** Антиишемический эффект изучался на модели коронароокклюзионного инфаркта миокарда (ИМ) на крысах-самцах линии Вистар массой 150-200 г. Животных разделяли на 13 групп (n=10). Исследуемые препараты вводились за 30 мин до моделирования инфаркта. У наркотизированных ксилазином (6 мг/кг) и Золетилом (10 мг/кг) животных проводилась перевязка нисходящей ветви левой коронарной артерии, после чего рана послойно ушивалась, регистрировалась ЭКГ в Стандартном отведении в течение 20 мин для подтверждения ИМ. На 4-ые сутки животные подвергались эвтаназии, после извлечения сердца его срезы 2-3 мм толщиной инкубировались в 1% растворе трифенилтетразолия хлорида в фосфатном буфере. Визуализация зон некроза осуществлялась с помощью графического

редактора PhotoShop CS 5. Статистическая обработка данных проводилась с помощью критерия Манна-Уитни.

**Результаты.** Применение препаратов статинов выявило у них кардиопротективный эффект, имеющий дозозависимый характер; в наибольшей степени уменьшению зоны некроза способствовало применение нанопартикулированного розувастатина в дозе 6,3 и 11,6 мг/кг и аторвастатина в дозе 4,3 мг/кг (табл 1).

**Таблица 1.** Площадь зоны некроза при моделировании коронароокклюзионного инфаркта миокарда у крыс на фоне приема статинов

№	Группа	Размер зоны некроза в %.
1.	Контроль (инфаркт миокарда (ИМ))	12,71±0,59
2.	ИМ + симвастатин 2,2 мг/кг(n=10) 4,3 мг/кг (n=10) 8,5 мг/кг (n=10)	11,00±0,35* 10,20±0,50* 9,75±0,36*
3.	ИМ + аторвастатин 1,1 мг/кг(n=10) 2,2 мг/кг(n=10) 4,3 мг/кг(n=10)	11,01±0,37* 10,11±0,49* 9,53±0,30*
4.	ИМ +розувастатин 2,2 мг/кг (n=10) 4,3 мг/кг (n=10) 8,5 мг/кг(n=10)	11,00±0,35* 10,20±0,50* 9,75±0,35*
5.	ИМ + нанопартикулированный розувастатин 3 мг/кг (n=10) 6,3 мг/кг (n=10) 11,6 мг/кг (n=10)	9,90±0,42* 9,10±0,47* 8,73±0,36*

**Примечание:** \*– p<0,05 по сравнению с контрольной группой.

**Заключение.** Таким образом, кардиопротекторное действие препаратов статинов было экспериментально подтверждено на модели коронароокклюзионного ИМ.

#### Список литературы

1. Дозозависимые противовоспалительные, эндотелиопротективные, кардиопротективные эффекты аторвастатина / Т.В. Долженкова, В.И. Якушев, М.В. Покровский, Т.Г. Покровская, Е.А. Бесхмельницына, О.С. Гудырев, М.В. Корокин, А.С. Белоус // Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». – 2010. – №3. – С. 26-31
2. Pleiotropic antiaggregant effects of an innovative antiarrhythmic of class III SS-68, an indole derivative / Bogus S.K., Dukhanin A.S., Kucheryavenko A.F., Vinakov D.V., Suzdalev K.F., Galenko-Yaroshevsky P.A. // Research result: pharmacology and clinical pharmacology. – 2017. – Vol. 3, №2. – P. 3-13. Doi: 10.18413/2313-8971-2017-3-2-3-13.
3. Lefer, D. J. Statins as Potent Antiinflammatory Drugs / David J. Lefer // Circulation. – 2002. – № 106. – P. 2041-2042 doi: 10.1161/01.CIR.0000033635.42612.88
4. Wang, Chao-Yung. Pleiotropic effects of statin therapy: molecular mechanisms and clinical results / Chao-YungWang, Ping-YenLiu, James K.Liao //

Trends in Molecular Medicine. – Vol. 14, №1. – С. 37-44. doi: 10.1016/j.molmed.2007.11.004.

5. Statins and cardioprotection — More than just lipid lowering? / A. Ludman, V. Venugopal, D. M. Yellon, D. J. Hausenloy // Pharmacology & Therapeutics. – 2009. – Vol. 122, Issue 1. – Pages 30-43. doi: 10.1016/j.pharmthera.2009.01.00.

6. Nuclear factor kappa B as a potential target for pharmacological correction endothelium-associated pathology / V.A. Ragulina, D.A. Kostina, A.P. Dovgan, Y.E. Burda, S.V. Nadezhdin // Research result: pharmacology and clinical pharmacology. – 2017. – Vol. 3, №1 – P. 114-124. DOI: 10.18413/2500-235X-2017-3-1-114-124.

7. Activation of NF- $\kappa$ B and ERK1/2 after permanent focal ischemia is abolished by simvastatin treatment / Luigi Sironi, Cristina Banfi, Maura Brioschi, Paolo Gelosa, Uliano Guerrini, Elena Nobili, Anita Gianella, Rodolfo Paoletti, Elena Tremoli, Mauro Cimino // Neurobiology of Disease. – 2006. – Vol. 22, Issue 2. – P. 445-451

8. Оганов, Р.Г. Применение статинов – парадигма профилактики и лечения атеросклеротических заболеваний (фокус на аторвастатин) / Р.Г. Оганов, Д.М. Аронов, М.Г. Бубнова // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2006. – Т.5, №6. – С. 95-107

9. Molecular screening of prospective candidates for TRPA1 ion channel selective antagonists / D.V. Kravchenko, E.A. Beskhmel'nitsyna, M.V. Korokin, T.V. Avtina, Sernov L.N., A.N. Tishin, D.A. Kostina // Research result: pharmacology and clinical pharmacology. – 2016. – V.2, №1 (2). – P. 63-66.

10. Endothelial dysfunction: comparative evaluation of ultrasound dopplerography, laser dopplerflowmetry and direct monitoring of arterial pressure for conducting pharmacological tests in rats / Soldatov V.O., Malorodova T.N., Balamutova T.I., Ksenofontov A.O., Dovgan A.P., Urozhevskaya Z.S. // Research Result: Pharmacology and Clinical Pharmacology. – 2018. – Vol. 4, №1. – С. 73-80.

11. Experimental investigation of pharmacokinetic properties and the accumulation of zinc when administrated nanoform of zinc hydroxide in a comparative aspect with zinc sulfate / S.L. Larin, A.R. Zvyagintseva, A.A. Habarov, E.V. Budko // Research result: pharmacology and clinical pharmacology. – 2016. – Vol.2, №4. – P. 21-33. doi: 10.18413/2500-235X-2016-2-4-21-33.

12. Anticholinergic activity and pharmacokinetic parameters of agent SS-68 with properties of class III antiarrhythmic drugs / S.K. Bogus, A.L. Kulikov, D.V. Vinakov, K.P. Suzdalev, P.A. Galenko-Yaroshevskii // Research result: pharmacology and clinical pharmacology. 2016 – Vol. 2, №3. – P. 3-10. doi:10.18413/2500-235X-2016-2-3-3-10.

13. Kravchenko, D.V. Assessment of the DNA damage level in peripheral blood leukocytes of mice treated orally with Rapitalam in acute and therapeutic doses / D.V. Kravchenko, N.V. Avdeeva, M.V. Korokin // Research result:

pharmacology and clinical pharmacology. – 2016. – Vol.2, №4. – P. 9-11. doi: 10.18413/2500-235X-2016-2-4-9-11.

14. Ivlitskaya, I.L. Pharmacological efficiency of statins and L-norvalin at an endotoxin-induced endothelial dysfunction / I.L. Ivlitskaya, M.V. Korokin, A.L. Loktionov // Research result: pharmacology and clinical pharmacology. – 2016. – Vol.2, №2: 25-35.

15. Search of new pharmaceuticals on the basis of darbepoetin in the treatment of ischemic stroke (review of literature) / K.M. Reznikov, N.S. Gorbunova, P.D. Kolesnichenko, A.V. Tverskoy, D.A. Kostina, D.A. Bashkatova, V.A. Nikitina // Research result: pharmacology and clinical pharmacology. – 2017. – Vol. 3, №1 – P. 125-136. doi: 10.18413/2500-235X-2017-3-1-125-136.

16. Evaluation of cardioprotective effects of the incretinmimetics exenatide and vildagliptin in the experiment / Tarasova A.P., Danilenko L.M., Tatarenkova I.A., Khavansky A.V., Timokhina A.S., Dovgan A.P. // Research result: pharmacology and clinical pharmacology. – 2017. – Vol. 3, №2. – P. 57-63. doi: 10.18413/2313-8971-2017-3-2-57-63.

17. Тюренков, И.Н. Сердечно-сосудистые средства и их место в коррекции эндотелиальной дисфункции / И.Н.Тюренков, А.В.Воронков // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. – 2011. – Т. 46 № 40. – С. 3-9.

## **ВЛИЯНИЕ ПРОИЗВОДНОГО DMAE 7-16, КАРБАМИЛИРОВАННОГО ДАРБЭПОЭТИНА, СУБСТАНЦИИ C7070 НА МОРФОМЕТРИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ СЕТЧАТКИ ПРИ КОРРЕКЦИИ ГИПЕРТЕНЗИВНОЙ НЕЙРОРЕТИНОПАТИИ**

*Должиков А.А., Губарева В.О., Пересыпкина А.А.*

ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», Белгород, РФ

**Актуальность.** Гипертоническая нейроретинопатия чревата осложнениями, среди которых артериальные окклюзии сетчатки, атрофия зрительного нерва [1]. Острые окклюзии артерий сетчатки в 91,2% случаев происходят на фоне заболеваний сердечно-сосудистой системы (60% - атеросклероз и артериальная гипертензия) [2].

Морфологические изменения включают тяжелый отек после наступления нейроретинопатии, который быстро переходит в атрофию [3].

Поиск инновационных молекул [4] является важной задачей фармакологии, изучение эффектов которых должно проводиться на моделях *in vivo* [5; 6].

**Цель:** изучение влияния производного DMAE 7-16, карбамилированного дарбэпоэтина, субстанции C7070 на морфометрические показатели сетчатки в эксперименте.

**Материалы и методы.** Эксперименты проведены на 70 крысах-самцах линии Wistar массой 225-275 г. Моделирование гипертензивной нейроретинопатии проводили путем ежедневного внутрибрюшинного введения ингибитора NO-синтазы L-NAME в дозе 12,5 мг/кг в течение 28 суток и повышения внутриглазного давления (ВГД) до 110 мм рт. ст. в течение 5 мин на 26 сутки эксперимента.

Производное DMAE 7-16 вводили в дозах 12,5 мг/кг/сут, 25 мг/кг/сут внутривенно за 60 мин до введения L-NAME ежедневно в течение 28 сут. Субстанцию C7070 вводили внутривенно в дозе 50 мг/кг однократно на 26 сутки эксперимента, за 60 мин до введения L-NAME и повышения ВГД. Карбамилированный дарбэпоэтин вводили подкожно в область холки в дозе 300 мкг/кг 1 раз в 3 дня, за 30 мин до введения L-NAME.

В качестве препарата сравнения за 60 мин до введения L-NAME, с 22 по 28 сутки эксперимента включительно, ежедневно крысам вводили пикамилон внутривенно в дозе 30 мг/кг.

Для морфометрического исследования глаза извлекали на 29 сутки эксперимента и фиксировали иммерсионным способом в 10% растворе формалина. После фиксации глаза разрезали на две части в меридианном направлении строго через центр и обе половины заливали в парафин. В меридианном направлении изготавливали серийные срезы толщиной 5-7 мкм, которые окрашивали гематоксилином и эозином. Этапы гистологической обработки выполнены с использованием оборудования «Leica» (Германия). Для микроскопического исследования, морфометрии и архивирования готовые микропрепараты сканировали с помощью компьютерной системы архивирования и анализа изображений «Mirax Desk». В строго перпендикулярном направлении измеряли толщину слоев сетчатки с точностью до сотых долей микрометра. У каждого животного измеряли 5 репрезентативных участков. Количественные данные регистрировали в электронных таблицах MS Excel. Подсчет удельного количества ядер нейронов проводили точечным тестом по Г.Г. Автандилову [7] на стандартных компьютерных изображениях, полученных с помощью системы для сканирования и архивирования изображений Mirax Desk и программы «Pannogamic Viewer» 1.15.4.

**Результаты исследования.** О наличии нейропротективного эффекта свидетельствует показатель удельного количества ядер в наружном ядерном слое: значимо приблизившись к норме и статистически достоверно выше, на 33,3%,  $p < 0,05$  в сравнении с группой с моделью патологии, в группе с коррекцией C7070 (табл. 1).

**Таблица 1.** Влияние производного DMAE 7-16, карбамилированного дарбэпозтина, С7070 и пикамилона на удельное количество ядер в наружном ядерном слое ( $M \pm m$ ;  $n=10$ ), абс. ед.

№ п/п	Экспериментальные группы	Число ядер
1	Контроль	$18,9 \pm 0,7^y$
2	Гипертензивная нейроретинопатия	$12,0 \pm 0,2^*$
3	Коррекция производным DMAE 7-16, 12,5 мг/кг	$13,1 \pm 0,4^*$
4	Коррекция производным DMAE 7-16, 25 мг/кг	$15,1 \pm 0,3^{*y}$
5	Коррекция С7070, 50 мг/кг	$16,0 \pm 0,4^{*y}$
6	Коррекция карбамилированным дарбэпозтином, 300 мкг/кг	$15,9 \pm 0,5^{*y}$
7	Коррекция пикамилоном, 30 мг/кг	$14,2 \pm 0,3^{*y}$

**Примечание:** \* -  $p < 0,05$  в сравнении с контрольной группой; <sup>y</sup> -  $p < 0,05$  в сравнении с группой с гипертензивной нейроретинопатией.

Результаты измерения толщины фоторецепторного слоя, внутреннего ядерного слоя и ганглионарного слоя и нервных волокон в экспериментальных группах представлены в таблице 2.

**Выводы.** При морфометрическом исследовании сетчаток крыс в экспериментальных группах с коррекцией гипертензивной нейроретинопатии выявлено наиболее выраженное нейропротективное действие у субстанции С7070 в дозе 50 мг/кг, что подтверждает достоверное увеличение удельного количества ядер в наружном ядерном слое, достоверное увеличение толщины фоторецепторного слоя и уменьшение толщины внутреннего ядерного слоя, ганглионарного слоя и нервных волокон в сравнении с группой с моделью патологии ( $p < 0,05$ ).

**Таблица 2.** Влияние производного DMAE 7-16, карбамилированного дарбэпозтина, С7070 и пикамилона на морфометрические показатели толщины слоев сетчатки ( $M \pm m$ ;  $n=10$ ), мкм.

п/п	Экспериментальные группы	Слой сетчатки		
		Фоторецепторный	Внутренний ядерный	Ганглионарный и нервных волокон
1	Контроль	$52,6 \pm 1,7$	$26,4 \pm 1,3$	$17,8 \pm 1,0$
2	Гипертензивная нейроретинопатия	$13,9 \pm 0,6^*$	$39,9 \pm 0,6^*$	$22,3 \pm 0,8^*$
3	Коррекция производным DMAE 7-16, 12,5 мг/кг	$26,7 \pm 1,8^{*y}$	$37,8 \pm 1,5^*$	$22,1 \pm 0,9^*$
4	Коррекция производным DMAE 7-16, 25 мг/кг	$51,9 \pm 1,3^y$	$34,2 \pm 1,0^{*y}$	$19,1 \pm 0,8^y$
5	Коррекция С7070, 50 мг/кг	$51,3 \pm 1,1^y$	$31,2 \pm 0,9^{*y}$	$19,0 \pm 1,2^y$
6	Коррекция карбамилированным дарбэпозтином, 300 мкг/кг	$52,6 \pm 1,3^y$	$34,4 \pm 0,6^{*y}$	$18,2 \pm 0,7^y$
7	Коррекция пикамилоном, 30 мг/кг	$41,1 \pm 1,4^{*y}$	$36,9 \pm 1,4^*$	$20,2 \pm 0,6^{*y}$

**Примечание:** \* -  $p < 0,05$  в сравнении с контрольной группой; <sup>y</sup> -  $p < 0,05$  в сравнении с группой с моделью патологии.

### Список литературы

1. Wong, T.Y. Hypertensive retinopathy / T.Y. Wong, P. Mitchell // *N Engl J Med.* – 2004. – Vol. 351. – P. 2310–2317.
2. Офтальмология : национальное руководство / под ред. С.Э. Аветисова, Е.А. Егорова, Л.К. Мошетовой, В.В. Нероева, Х.П. Тахчиди. – 2-е изд., перераб. и доп. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2018. – С. 610.
3. Peresykina, A.A. Correction of ischemic optic neuropathy in rats by carbamylated darbepoetin / A.A. Peresykina // *Research Results in Pharmacology.* – Vol. 4, №1. – P. 43-50. <https://doi.org/10.3897/rrpharmacology.4.25262>.
4. Molecular screening of prospective candidates for TRPA1 ion channel selective antagonists / D.V. Kravchenko, E.A. Beskhmel'nitsyna, M.V. Korokin, T.V. Avtina, Sernov L.N., A.N. Tishin, D.A. Kostina // *Research result: pharmacology and clinical pharmacology.* – 2016. – V.2, №1 (2). – P. 63-66.
5. Endothelioprotective property of the combination of the thioctic acid and rosuvastatin shown in the endothelial dysfunction models / O.V. Molchanova, T.G. Pokrovskaya, S.V. Povetkin, K.M. Reznikov // *Research result: pharmacology and clinical pharmacology.* – 2016. – Vol .2, №1(2). – P. 9-15.
6. Коррекция гипертензивной нейроретинопатии производным диметиламиноэтанола 7-16 в эксперименте / А.А. Пересыпкина, М.В. Покровский, В.О. Губарева, Е.А Левкова // *Кубанский научный медицинский вестник.* – 2018. – вып. 25, №1. – С. 103-107. DOI: 10.25207 / 1608-6228-2018-25-1-103-107.
7. Автандилов, Г.Г. Медицинская морфометрия. Руководство. — М.: Медицина, 1990. — 384 с.

### ВЛИЯНИЕ АСИАЛИРОВАННОГО ЭРИТРОПОЭТИНА НА ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ПОЧЕК ПРИ ИШЕМИИ- РЕПЕРФУЗИИ

*Елагин В.В.<sup>1</sup>, Братчиков О.И.<sup>1</sup>, Костина Д.А.<sup>2</sup>, Щуровская К.В.<sup>2</sup>*

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО КГМУ Минздрава России, Курск, РФ

<sup>2</sup>ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», Белгород, РФ

**Актуальность.** Заболеваемость острым почечным повреждением в общей популяции неуклонно возрастает и составляет от 181 до 288 на 100000 населения [1]. Одним из ключевых компонентов данного повреждения являются ишемические повреждения, усугубляющиеся впоследствии реперфузией [2, 3]. Одним из возможных путей профилактики повреждения почек являются новые производные эритропоэтина [4-6].

В связи с этим, поиск инновационных молекул [7] на основе новых производных эритропоэтина является важной задачей фармакологии [4, 5, 8] с целью снижения заболеваемости и смертности от острого почечного повреждения.

**Цель:** изучить влияние асиалированного эритропоэтина на функциональное состояние почек при моделировании острого почечного повреждения ишемически-реперфузионного генеза.

**Материалы и методы.** эксперимент выполнен на 80 крысах-самцах массой 180-220 г. Асиалированный эритропоэтин (ООО «Фармапарк», Россия) вводился однократно внутривенно за 30 мин до моделирования патологии в дозе 0,4 мкг/кг или 2,4 мкг/кг. Моделирование острого почечного повреждения ишемически-реперфузионного генеза производилось под наркозом (интраабдоминальным введением водного раствора хлоралгидрата в дозе 300 мг/кг): после выполнения срединной лапаротомии на почечные ножки накладывали атравматичные сосудистые зажимы на 40 минут. Ложнооперированные животные не подвергались двусторонней ишемии почек. Через 24 и 72 часа реперфузии проводилась оценка функционального состояния почек по уровню клиренса эндогенного креатинина. Расчет показателя производили по общепринятой методике.

**Результаты исследования.** Уровень скорости клубочковой фильтрации в группе ложнооперированных животных через 24 часа после лапаротомии составил  $0,51 \pm 0,03$  мл/мин. В группе с экспериментальной моделью острого почечного повреждения скорость клубочковой фильтрации снижалась до  $0,17 \pm 0,02$  мл/мин. На фоне коррекции асиалированным эритропоэтином через 24 часа реперфузии отмечалось дозозависимое восстановление скорости клубочковой фильтрации до  $0,32 \pm 0,04$  и  $0,37 \pm 0,03$  мл/мин ( $p < 0,05$  в сравнении с группой контроля). Через 72 часа в группе ложнооперированных животных показатели функционального состояния почек достоверно не отличались от исходных значений, а в группе контроля отмечалось дальнейшее снижение фильтрационной способности почек до  $0,06 \pm 0,01$  мл/мин. На фоне профилактики асиалированным эритропоэтином в дозах 0,4 мкг/кг и 2,4 мкг/кг, уровень скорости клубочковой фильтрации восстанавливался до  $0,27 \pm 0,02$  и  $0,36 \pm 0,03$  мл/мин соответственно ( $p < 0,05$  в сравнении с группой контроля).

**Выводы.** Профилактическое применение асиалированного эритропоэтина дозозависимо улучшает функциональное состояние почек при моделировании острого почечного повреждения ишемически-реперфузионного генеза.

#### **Список литературы**

1. Acute kidney injury and mortality in hospitalized patients / Wang H.E., Muntner P., Chertow G.M. et al. // *Am J Nephrol.* – 2012. – Vol.35. – P.349-355.
2. Ischemia-reperfusion: from cell biology to acute kidney injury. / Chatauret N., Badet L., Barrou B., Hauet T. // *Prog Urol.* – 2014. –24(Suppl 1). – S4-12.
3. Hammad F.T., The effect of thymoquinone on the renal functions following ischemia-reperfusion injury in the rat. / Hammad F.T., Lubbad L. // *International Journal of Physiology, Pathophysiology and Pharmacology.* – 2016. – 8(4). – P. 152-159.



4. Search of new pharmaceuticals on the basis of darbepoetin in the treatment of ischemic stroke (review of literature) / K.M. Reznikov, N.S. Gorbunova, P.D. Kolesnichenko, A.V. Tverskoy, D.A. Kostina, D.A. Bashkatova, V.A. Nikitina // Research result: pharmacology and clinical pharmacology. – 2017. – Vol. 3, №1 – P. 125-136. doi: 10.18413/2500-235X-2017-3-1-125-136.

5. Peresypkina AA (2018) Correction of ischemic optic neuropathy in rats by carbamylated darbepoetin. Research Result: Pharmacology and Clinical Pharmacology 4(1): 43–50. <https://doi.org/10.3897/rrpharmacology.4.25262>

6. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury Kidney International supplements Volume 2/issue 1/ March 2012

7. State support for research in pharmacology: an analysis of foreign and domestic experience / Semin A.A. // Research result: pharmacology and clinical pharmacology. – 2017. – Vol.3, №3. – P. 157-168. doi: 10.18413/2313-8971-2017-3-3-157-168

8. Search of new pharmaceuticals on the basis of darbepoetin in the treatment of ischemic stroke (review of literature) / K.M. Reznikov, N.S. Gorbunova, P.D. Kolesnichenko, A.V. Tverskoy, D.A. Kostina, D.A. Bashkatova, V.A. Nikitina // Research result: pharmacology and clinical pharmacology. – 2017. – Vol. 3, №1 – P. 125-136

## **ВЛИЯНИЕ ИНГИБИТОРА АРГИНАЗЫ II НА ПОКАЗАТЕЛИ МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ ПРИ ИШЕМИИ-РЕПЕРФУЗИИ ПОЧЕК**

*Елагин В.В., Братчиков О.И.<sup>1</sup>, Костина Д.А.<sup>2</sup>*

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО КГМУ Минздрава России, Курск, РФ

<sup>2</sup>ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», Белгород, РФ

**Актуальность.** Заболеваемость острым почечным повреждением в общей популяции неуклонно возрастает и составляет от 181 до 288 на 100000 населения [1]. Одним из возможных механизмов острого почечного повреждения являются ишемически-реперфузионная травма почек. Роль данного механизма важна в развитии осложнений кардиохирургических операций, трансплантации почек, рентгенконтрастных исследований, онкоурологических вмешательств [2, 3]. В патогенезе ишемически-реперфузионных повреждений важную роль играет фермент, регулирующий обмен L-аргинаина и оксида азота – аргиназа, существующая в двух изоформах: аргиназа I и аргиназа II [4, 5, 6].

В связи с этим, поиск инновационных молекул [7, 8] на основе ингибиторов аргиназы II является важной задачей фармакологии [5, 9, 10] с целью снижения заболеваемости и смертности от острого почечного повреждения.

**Цель:** изучить влияние ингибитора аргиназы II, KUD975 на показатели микроциркуляции при моделировании острого почечного повреждения ишемически-реперфузионного генеза.

**Материалы и методы.** эксперимент выполнен на 80 крысах-самцах массой 180-220 г. Ингибитор аргиназы II, KUD975 вводился однократно внутривентрикулярно за 120 мин до моделирования патологии в дозе 1 мг/кг или 3 мг/кг. Моделирование острого почечного повреждения ишемически-реперфузионного генеза производилось под наркозом (интраабдоминальным введением водного раствора хлоралгидрата в дозе 300 мг/кг): после выполнения срединной лапаротомии на почечные ножки накладывали атравматичные сосудистые зажимы на 40 минут. Ложнооперированные животные не подвергались двусторонней ишемии почек. Через 5 минут, на первые и третьи сутки реперфузии проводилась оценка микроциркуляции в почках методом лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ) в соответствующих группах животных с использованием программно-аппаратного комплекса Biopac-systems MP-150 и датчика TSD-144 (США).

**Результаты исследования.** Уровень микроциркуляции в почках ложнооперированных животных составил  $904,5 \pm 60,43$  п.е. (перфузионных единиц). Уровень микроциркуляции в контроле через 5 минут составил  $209 \pm 24,42$  п.е., на фоне коррекции KUD975 отмечалось дозозависимое восстановление уровня микроциркуляции до  $431,1 \pm 32,95$  и  $604,7 \pm 43,51$  п.е. ( $p < 0,05$  в сравнении с группой контроля). Через 24 часа реперфузии в группе ложнооперированных животных показатели микроциркуляции достоверно не отличались от исходных значений, а группе контроля отмечалось восстановление уровня микроциркуляции до  $419,1 \pm 46,02$  п.е. На фоне профилактики ингибитором аргиназы II, уровень микроциркуляции возрастал до  $691,8 \pm 23,47$  и  $718,2 \pm 44,52$  п.е. в дозах 1 мг/кг и 3 мг/кг соответственно ( $p < 0,05$  в сравнении с группой контроля). На 3 сутки эксперимента уровень микроциркуляции в группе ложнооперированных животных не отличался достоверно от исходного ( $p > 0,05$ ), составляя  $859 \pm 67,98$  п.е. Уровень микроциркуляции в контроле через 3 суток реперфузии снижался и составил  $315,5 \pm 13,67$  п.е., на фоне профилактики ингибитором аргиназы II в дозах 1 мг/кг и 3 мг/кг уровень микроциркуляции восстанавливался до  $485 \pm 16,42$  и  $653,6 \pm 62$  п.е. соответственно ( $p < 0,05$  в сравнении с группой контроля).

**Выводы.** Профилактическое применение ингибитора аргиназы II дозозависимо улучшает показатели микроциркуляции при моделировании острого почечного повреждения ишемически-реперфузионного генеза.

#### **Список литературы**

1. Acute kidney injury and mortality in hospitalized patients / Wang H.E., Muntner P., Chertow G.M. et al. // Am J Nephrol. – 2012. – Vol.35. – P.349-355.
2. Ischemia-reperfusion: from cell biology to acute kidney injury. / Chatauret N., Badet L., Barrou B., Hauet T. // Prog Urol. – 2014. –24(Suppl 1). – S4-12.
3. Hammad F.T., The effect of thymoquinone on the renal functions following ischemia-reperfusion injury in the rat. / Hammad F.T., Lubbad L. // International

Journal of Physiology, Pathophysiology and Pharmacology. – 2016. – 8(4). – P. 152-159.

4. Arginase-2 mediates renal ischemia-reperfusion injury / W.M. Raup-Konsavage, T. Gao, T.K. Cooper, et al. American Journal of Physiology-Renal Physiology – 2017. – 313:2. – F522-F534.

5. Yakushev, V.I. Cardiovascular effects of an arginase II selective inhibitor / V.I. Yakushev, M.V. Pokrovskii // Research result: pharmacology and clinical pharmacology. – 2016. – Vol. 2, №3. – P. 28-46. doi: 10.18413/2500-235X -2016-2-3-28-45.

6. Коррекция экспериментального адма-подобного гестоза фосфодиэстеразой 5 и селективным ингибитором аргиназы ii zb49-0010 / В.В. Гуреев, О.В. Мартынова, О.Е. Анциферова, М.А. Мартынов, Т.Г. Покровская, Т.Н. Малородова, Т.И. Локтева // Сетевой журнал «Научный результат». Серия «Медицина и фармация». – 2015.– Т.1, №4(6). – С.66-68. doi: 10.18413/2313-8955-2015-1-4-66-68.

7. State support for research in pharmacology: an analysis of foreign and domestic experience / Semin A.A. // Research result: pharmacology and clinical pharmacology. – 2017. – Vol.3,№3. – P. 157-168. doi: 10.18413/2313-8971-2017-3-3-157-168.

8. Количественное определение инновационного неопиоидного анальгетика в мукоадгезивной лекарственной форме / Т.В. Автина, М.В. Покровский, А.Л. Куликов, Н.В. Автина // Научный результат. Медицина и фармация. – 2017.– Т.3, №3. – С.74-81. doi: 10.18413/2313-8955-2017-3-3-74-81.

9. Studying dose-dependent endothelio- and cardioprotective activity of selective arginase II inhibitor in hyperhomocysteine-induced endothelial dysfunction / V.I. Yakushev, N.G. Filippenko, I.V. Kizilova, Korokin M.V., E.A. Beskhmel'nitsyna, A.S. Litvinova // Research result: pharmacology and clinical pharmacology.– 2016. – V.2, №1 (2). – P. 42-45.

10. Pharmacological efficacy of an inhibitor of arginase-2 KUD975 with L-NAME-induced endothelial dysfunction / K.V. Kudryavtsev, M.V. Korokin, O.S. Gudyrev // Research result: pharmacology and clinical pharmacology. – 2017. – Vol. 3, №1. – P. 10-17. DOI: 10.18413/2500-235X-2017-3-1-10-17.

## **ВЛИЯНИЕ ИНГИБИТОРА АРГИНАЗЫ II НА ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ПОЧЕК ПРИ ИШЕМИИ-РЕПЕРФУЗИИ**

*Елагин В.В., Братчиков О.И.<sup>1</sup>, Костина Д.А.<sup>2</sup>*

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО КГМУ Минздрава России, Курск, РФ

<sup>2</sup>ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», Белгород, РФ

**Актуальность.** Заболеваемость острым почечным повреждением в общей популяции неуклонно возрастает и составляет от 181 до 288 на 100000 населения

[1]. Одним из ключевых компонентов данного повреждения являются ишемические повреждения, усугубляющиеся впоследствии реперфузией [2, 3]. Одним из патогенетических компонентов такого повреждения является нарушение обмена оксида азота, регулируемое ферментом аргиназой, существующей в двух изоформах: аргиназа I и аргиназа II [4, 5].

В связи с этим, поиск инновационных молекул [6] на основе ингибиторов аргиназы II является важной задачей фармакологии [5, 7, 8] с целью снижения заболеваемости и смертности от острого почечного повреждения.

**Цель:** изучить влияние ингибитора аргиназы II, KUD975 на функциональное состояние почек при моделировании острого почечного повреждения ишемически-реперфузионного генеза.

**Материалы и методы.** эксперимент выполнен на 80 крысах-самцах массой 180-220 г. Ингибитор аргиназы II, KUD975 вводился однократно внутрижелудочно за 120 мин до моделирования патологии в дозе 1 мг/кг или 3 мг/кг. Моделирование острого почечного повреждения ишемически-реперфузионного генеза производилось под наркозом (интраабдоминальным введением водного раствора хлоралгидрата в дозе 300 мг/кг): после выполнения срединной лапаротомии на почечные ножки накладывали атравматичные сосудистые зажимы на 40 минут. Ложнооперированные животные не подвергались двусторонней ишемии почек. Через 24 и 72 часа реперфузии проводилась оценка функционального состояния почек по уровню клиренса эндогенного креатинина. Расчет показателя производили по общепринятой методике.

**Результаты исследования.** Уровень скорости клубочковой фильтрации в группе ложнооперированных животных через 24 часа после лапаротомии составил  $0,51 \pm 0,03$  мл/мин. В группе с экспериментальной моделью острого почечного повреждения скорость клубочковой фильтрации снижалась до  $0,17 \pm 0,02$  мл/мин. На фоне коррекции KUD975 через 24 часа реперфузии отмечалось дозозависимое восстановление скорости клубочковой фильтрации до  $0,24 \pm 0,02$  и  $0,31 \pm 0,02$  мл/мин ( $p < 0,05$  в сравнении с группой контроля). Через 72 часа в группе ложнооперированных животных показатели функционального состояния почек достоверно не отличались от исходных значений, а группе контроля отмечалось дальнейшее снижение фильтрационной способности почек до  $0,06 \pm 0,01$  мл/мин. На фоне профилактики ингибитором аргиназы II в дозах 1 мг/кг и 3 мг/кг, уровень скорости клубочковой фильтрации восстанавливался до  $0,22 \pm 0,02$  и  $0,26 \pm 0,02$  мл/мин соответственно ( $p < 0,05$  в сравнении с группой контроля).

**Выводы.** Профилактическое применение ингибитора аргиназы II дозозависимо улучшает функциональное состояние почек при моделировании острого почечного повреждения ишемически-реперфузионного генеза.

### Список литературы

1. Acute kidney injury and mortality in hospitalized patients / Wang H.E., Muntner P., Chertow G.M. et al. // *Am J Nephrol.* – 2012. – Vol.35. – P.349-355.
2. Ischemia-reperfusion: from cell biology to acute kidney injury. / Chatauret N., Badet L., Barrou B., Hauet T. // *Prog Urol.* – 2014. –24(Suppl 1). – S4-12.
3. Hammad F.T., The effect of thymoquinone on the renal functions following ischemia-reperfusion injury in the rat. / Hammad F.T., Lubbad L. // *International Journal of Physiology, Pathophysiology and Pharmacology.* – 2016. – 8(4). – P. 152-159.
4. Arginase-2 mediates renal ischemia-reperfusion injury / W.M. Raup-Konsavage, T. Gao, T.K. Cooper, et al. *American Journal of Physiology-Renal Physiology* – 2017. – 313:2. – F522-F534.
5. Yakushev, V.I. Cardiovascular effects of an arginase II selective inhibitor / V.I. Yakushev, M.V. Pokrovskii // *Research result: pharmacology and clinical pharmacology.* – 2016. – Vol. 2, №3. – P. 28-46. doi: 10.18413/2500-235X -2016-2-3-28-45
6. State support for research in pharmacology: an analysis of foreign and domestic experience / Semin A.A. // *Research result: pharmacology and clinical pharmacology.* – 2017. – Vol.3,№3. – P. 157-168. doi: 10.18413/2313-8971-2017-3-3-157-168
7. Studying dose-dependent endothelio- and cardioprotective activity of selective arginase II inhibitor in hyperhomocysteine-induced endothelial dysfunction / V.I. Yakushev, N.G. Filippenko, I.V. Kizilova, Korokin M.V., E.A. Beskhmel'nitsyna, A.S. Litvinova // *Research result: pharmacology and clinical pharmacology.* – 2016. – V.2, №1 (2). – P. 42-45.
8. Pharmacological efficacy of an inhibitor of arginase-2 KUD975 with L-NAME-induced endothelial dysfunction / K.V. Kudryavtsev, M.V. Korokin, O.S. Gudyrev // *Research result: pharmacology and clinical pharmacology.* – 2017. – Vol. 3, №1. – P. 10-17. DOI: 10.18413/2500-235X-2017-3-1-10-17.

### КАЧЕСТВЕННЫЙ АНАЛИЗ ФЛАВОЛИГНАНОВОГО КОМПЛЕКСА МЕТОДОМ ТОНКОСЛОЙНОЙ ХРОМАТОГРАФИИ

*Жулякова Е.Т., Цветкова З.Е., Писарев Д.И.*

ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», г. Белгород, РФ

**Актуальность.** Фитотерапия является важной частью комплексной фармакотерапии широкого спектра заболеваний. Это обусловлено тем, биологически активные вещества (БАВ) растительного происхождения обладают более мягким и комплексным воздействием на организм по сравнению с веществами синтетического происхождения [1, 2]. В структуре фармацевтического рынка России около 25% лекарственных средств содержат

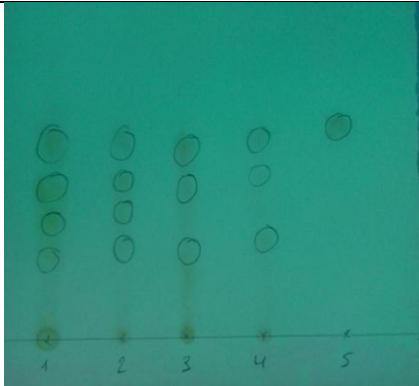
растительные компоненты, из них 4,9% направлены на лечение заболеваний желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) [3]. Одной из групп самых распространенных заболеваний органов ЖКТ являются хронические диффузные заболевания печени, которыми страдает более 30% населения (ВОЗ, 2018). В фармакотерапии данной группы заболеваний широко используются плоды расторопши пятнистой (*Silybum marianum* (L.)) [4, 5]. Таким образом, разработка экспресс методики качественного анализа флаволигнанового комплекса является актуальной.

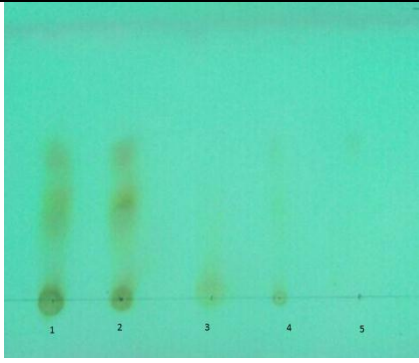
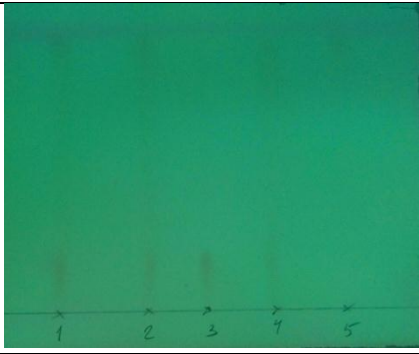
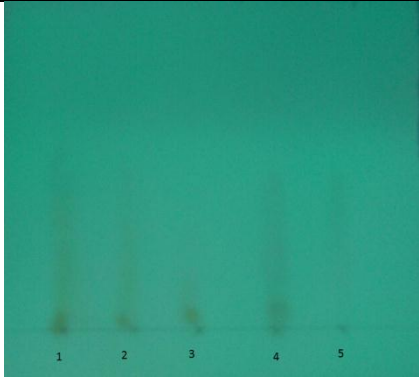
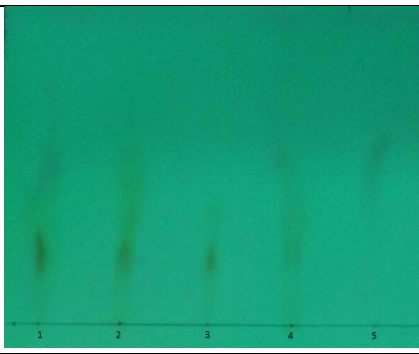
**Цель исследования** – разработка метода тонкослойной хроматографии флаволигнанового комплекса плодов расторопши пятнистой для качественного анализа силимаринового комплекса в лекарственных формах, и подтверждения отсутствия образования посторонних примесей в процессе хранения.

**Материалы и методы исследования.** Объектом исследования являлись ранее разработанные гранулы «Метсилев» с густым экстрактом плодов расторопши пятнистой и метионином, в качестве вспомогательного вещества использовался поливинилпирролидон [4, 6]. Для идентификации силимарина и возможных примесей, образованных в процессе хранения лекарственной формы, нами был выбран метод тонкослойной хроматографии (ТСХ), преимуществом которого является экспрессность и простота выполнения [7, 8]. Для проведения анализа использовали пластины марки «Sorbfil» типа ПТСХ-П-УФ размером 10x10 см и ПТСХ-АФ-А-УФ размером 10x15 см. Для выбора состава подвижной фазы использовали различные смеси органических растворителей. Детекцию проводили раствором 10% аммиака в УФ свете. В качестве сравнительного образца (СО) использовали СО силибинина производства Sigma-Aldrich.

**Результаты исследования.** Результаты ТСХ анализа гранул в различных системах элюента приведены в таблице 1.

**Таблица 1.** Хроматограммы стандартного образца силибинина и гранул «Метсилев» в различных системах элюирования

№ смеси	Состав подвижной фазы	Хроматограммы
1	2	3
1	хлороформ – ацетон – муравьиная кислота (9:2:1)	

2	эфир – хлороформ (1:1)	
3	этилацетат – этиловый спирт (95:5)	
4	хлороформ – метанол (97:3)	
5	ацетонитрил -- хлороформ (3:1)	
6	н-бутанол – уксусная кислота - вода (4:1:5)	Система не поднимается
7	хлороформ - муравьиная кислота – вода (50:45:5)	Система не разделяется, поднимаюсь до линии фронта
8	этилацетат – муравьиная кислота – вода – метанол (10:2:2:1)	Система не разделяется, поднимаюсь до линии фронта

**Примечание:** 1 – хроматограмма флаволигнанов в вытяжке из плодов расторопши пятнистой; 2 – хроматограмма флаволигнанов в густом экстракте плодов расторопши пятнистой; 3 – хроматограмма флаволигнанов в гранулах «Метсиллив»; 4 – хроматограмма флаволигнанов в препарате «Силимар»; 5 – хроматограмма СО силибинина

Как видно из таблицы 1, системой, наиболее четко дифференцирующей флаволигнаны плодов расторопши пятнистой, является система хлороформ – ацетон – муравьиная кислота (9:2:1).

**Выводы.** В качестве элюента для ТСХ анализа флаволигнанового комплекса в гранулах «Метсиллив» была выбрана система: хлороформ – ацетон – муравьиная кислота (9:2:1).  $R_f$  силибинина в таких условиях составляет  $0,69 \pm 0,03$ .

#### **Список литературы**

1. Ароян, М.В. Определение показателей качества растительной субстанции касатика молочно-белого травы / М.В. Ароян, И.Е. Каухова, С.Б. Гончарова // Научный результат. Медицина и Фармация. – 2017. – Т.3, №4. – С. 17-20. doi: 10.18413/2313-8955-2017-3-4-17-20
2. Гонтарев, С.Н. Использование фитопрепаратов в стоматологии детского возраста / С.Н. Гонтарев, И.С. Гонтарева, А.В. Никишаева // Научный результат. Медицина и Фармация. – 2016. – Т.2, №2. – С. 17-21. doi: 10.18413/2313-8955-2016-2-2-17-21
3. Бойко, Н.Н. Фитопрепараты, анализ фармацевтического рынка Российской Федерации / Н.Н. Бойко, А.В. Бондарев, Е.Т. Жиликова, Д.И. Писарев, О.О. Новиков // Научный результат. Медицина и фармация. – 2017. – Т.3, №4. – С. 30-38. doi: 10.18413/2313-8955-2017-3-4-30-38.
4. Жиликова, Е.Т. Обоснование и разработка состава гранулированной лекарственной формы для профилактики атеросклероза и неалкогольного стеатогепатоза / Е.Т. Жиликова, З.Е. Цветкова, О.А. Кузьмичева, Г.В. Васильев // Научный результат. Медицина и Фармация. – 2016. – Т.2, №4. – С. 37-42. doi: 10.18413/2313-8955-2016-2-4-37-42.
5. Жиликова, Е.Т. Применение принципа подобия при разработке составов лекарственных средств с использованием лекарственного растительного сырья / Е.Т. Жиликова, О.О. Новиков, К.С. Кривцова // Научный результат. Медицина и Фармация. – 2016. – Т.2, №3. – С. 49-55. doi: 10.18413/2313-8955-2017-3-4-30-38.
6. Жиликова, Е.Т. Применение различных загустителей-пролонгаторов марок коллидона в фармацевтической технологии / Е.Т. Жиликова, А.В. Агарина А.В., М.Ю. Новикова, Л.Л. Иванова // Научный результат. Медицина и фармация. – 2016. – Т.2, №4. – С. 95-100. doi: 10.18413/2313-8955-2016-2-4-95-100.
7. Лозовицкий, Д.А. Изучение липофильных веществ травы *Taraxacum officinale wigg.* / Д.А. Лозовицкий // Научный результат. Медицина и фармация. – 2017. – Т.3, №1. – С. 56-62. doi: 10.18413/2313-8955-2017-3-1-56-62.
8. Новиков, О.О. Аналитическая характеристика производных сероуглерода / О.О. Новиков, Д.И. Писарев, О.А. Селютин, М.Д. Куликова, Г.В. Васильев // Научный результат. Медицина и Фармация. – 2015. Т. 1, №4 (6). – С. 125-131. doi: 10.18413/2313-8955-2015-1-4-125-131.



## ОБОСНОВАНИЕ СОСТАВА СТОМАТОЛОГИЧЕСКОГО ГЕЛЯ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ И ПРОФИЛАКТИКИ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПАРОДОНТА

*Заливская А.В.<sup>1</sup>, Жилиякова Е.Т.<sup>2</sup>*

<sup>1</sup>Акционерное Общество «ВЕРОФАРМ» филиал в г. Белгороде, РФ

<sup>2</sup>ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», г. Белгород, РФ

**Актуальность.** В настоящее время среди населения планеты наблюдается рост числа воспалительных заболеваний тканей пародонта. Заболевания пародонта могут возникать под воздействием инфекционных, механических, химических или физических факторов. Имеют значение консистенция и состав пищи. Отсутствие плотного контакта между боковыми поверхностями зубов, возникающее после некачественного пломбирования, приводит к задержке остатков пищи, что ведет к образованию микробной бляшки. Кроме того, на микробиоценоз полости влияют метаболиты микроорганизмов зубного налета, зубной камень, зубные протезы и курение [1, 2, 3, 4].

**Цель работы** заключается в анализе составов стоматологических гелей для лечения и профилактики заболеваний пародонта, зарегистрированных на Российском фармацевтическом рынке с дальнейшим обоснованием состава разрабатываемого стоматологического геля.

**Материалы и методы исследования.** Исследование проводили посредством контент-анализа литературных данных с элементами структурного анализа. Использованы описание данных, сравнительный метод и метод группировки. В качестве объектов исследования использовали реестр лекарственных средств (РЛС) и государственный регистр лекарственных средств (ГРЛС).

**Результаты исследования.** Проведен анализ Российского фармацевтического рынка лекарственных препаратов для лечения заболеваний пародонта в форме геля по ранее известным методикам [5, 6, 7]. Установлено, что стоматологические гели, зарегистрированы и как лекарственные средства и как медицинские изделия. По данным РЛС и ГРЛС, зарегистрировано 26 препаратов в форме геля, применяемых для лечения и профилактики заболеваний пародонта (таблица 1).

**Таблица 1.** Структура ассортимента стоматологических гелей для лечения заболеваний пародонта

№ п/п	Торговое наименование	Действующие вещества	Фармакологическое действие
<b>Лекарственные препараты</b>			
1	Асепта гель для десен с прополисом, 10 г	Экстракт прополиса 10%	Бактерицидное, противовоспалительное
2	Дентамет гель для применения в стоматологии, 10 г, 25 г	Метронидазол Хлоргексидин	Бактерицидное

Продолжение табл. 1

3	Диклоран Дента гель для применения в стоматологии, 20 г	Диклофенак натрия Хлоргексидин	Противовоспалительное, бактерицидное
4	Дологель СТ гель для применения в стоматологии, 10 г	Холина салицилат Бензалкония хлорид Лидокаина гидрохлорид	Местноанестезирующее, антисептическое
5	Камистад гель для местного применения, 10 г	Ромашки аптечной цветков настойка Лидокаина гидрохлорид	Местноанестезирующее, антисептическое
6	Метрогилдента гель для применения в стоматологии, 20 г, 30 г, 50 г	Метронидазол Хлоргексидин	Бактерицидное
7	Метрогекс гель для применения в стоматологии, 10 г	Метронидазол Хлоргексидин	Бактерицидное
8	Метродент гель для применения в стоматологии, 20 г анисовый, клубничный, лимонный	Метронидазол Хлоргексидин	Бактерицидное
9	Мундизал гель для применения в стоматологии, 8г	Холина салицилат Цеталкония хлорид	Противовоспалительное
10	Пансорал гель для полости рта, 12г, 15 г	Экстракт цветков ромашки римской Экстракт корня алтея лекарственного Экстракт цветков шафрана посевного	Противовоспалительное
11	Пародиум гель для чувствительных десен 50 мл	Хлоргексидинабиглюконат Формальдегид Экстракт ревеня	Бактерицидное, регенерирующее, противовоспалительное
12	Холисал гель для применения в стоматологии, 10 г, 15 г	Холина салицилат Цеталкония хлорид	Противовоспалительное
13	Эльгифлуор гель для чувствительных десен, 75 мл	Никометанолафторгидрат (фторинол) Хлоргексидинадиглюконат	Бактерицидное, противовоспалительное, регенерирующее
14	Элюгель гель зубной, 40 мл	Хлоргексидинадиглюконат	Бактерицидное, противовоспалительное
<b>Медицинские изделия</b>			
1	Гиалудент гель №0	Гиалуронат натрия Хлорбензиловый спирт	Противовоспалительное, антибактериальное
2	Гиалудент гель №1	Гиалуронат натрия Хлорбензиловый спирт Хлоргексидин	Противовоспалительное, антибактериальное + бактерицидное

3	Гиалудент гель №2	Гиалуронат натрия Хлорбензиловый спирт Хлоргексидин Метронидазол	Противовоспалительное, антибактериальное + бактерицидное, противопрозоидное, антибактериальное
4	Гиалудент гель №3	Гиалуронат натрия Хлорбензиловый спирт Витаминный комплекс	Противовоспалительное, антибактериальное + восстанавливающее
5	Гиалудент гель №4	Гиалуронат натрия Хлорбензиловый спирт Доксициклин	Противовоспалительное, усиленное антибактериальное

Анализ составов гелей показал, что все представленные препараты являются многокомпонентными. Большую часть действующих компонентов – 76,5 %, составляют химически синтезированные вещества, 23,5% активных компонентов, являются компонентами растительного происхождения. Химически синтезированные лекарственные препараты весьма эффективны, но могут быть токсичны, вызвать аллергические реакции и нарушать обмен веществ. Химическая структура компонентов растений подобна физиологически активным веществам, поэтому, с нашей точки зрения, препараты растительного происхождения более физиологично включаются в биохимические процессы человеческого организма. Несомненно, при приеме растительных препаратов для наступления терапевтического эффекта требуется больше времени, но риск развития нежелательных реакций уменьшается. Таким образом, расширение ассортимента ЛП на основе извлечений из ЛРС является актуальным направлением [7, 8, 9]. Из гелеобразователей в большинстве случаев используются редкосшитые акриловые полимеры, которые составляют 46% от общего числа основ, 39% - гелевидный растворимый эксципиент, 15% занимают производные эфиров целлюлозы. Анализ фармакологических групп показывает, что чаще используются ЛС, относящиеся к антисептикам с бактерицидным действием – 29,50 % и противовоспалительные ранозаживляющие средства – 18,19 %, противомикробные средства составляют 9,09 %. При анализе действующих компонентов по частоте использования можно выделить хлоргексидин – 22 % и метронидазол – 13%, которые в свою очередь являются антисептиками с бактерицидным действием. Хлорбензиловый спирт и гиалуронат натрия занимает 11 %, холина салицилат – 7%, лидокаина гидрохлорид и цеталкония хлорид – 4 %, наименьшее количество, по 2%, занимают оставшиеся – витаминный комплекс, доксициклин, бензалкония хлорид, никометанолавторгидрат, формальдегид, диклофенак натрия, экстракты и настойки лекарственного растительного сырья.

**Выводы.** Таким образом, в ходе анализа фармацевтического рынка РФ установлено, что рынок ЛС для лечения заболеваний пародонта в форме геля не

достаточно широк. Считаем целесообразным разработку составов и технологий стоматологических гелей для лечения и профилактики заболеваний пародонта, содержащей антимикробные и противовоспалительные компоненты, синтетического и природного происхождения.

### **Список литературы**

1. Белоусова, О.В. Применение фармакоэкономических методов для оптимизации закупок лекарственных препаратов для лечения стоматита в аптечной организации / О. В. Белоусова, Е.А. Белоусов, Н.Н. Дорохова // Научный результат. Медицина и фармация. – 2017. – Т.3, №1. – С. 48-55. doi: 10.18413/2313-8955-2017-3-1-48-55.
2. Новый взгляд на проблему профилактики и лечения заболеваний пародонта / О.О. Новиков, Е.Т. Жилиякова, А.В. Цимбалистов, Б.В. Трифонов, А.Ю. Малютина, Д.И. Писарев // Научный результат. Медицина и фармация. – 2016. – Т.2, №3. – С. 64-69. doi: 10.18413/2313-8955-2016-2-3-64-69.
3. Панкрушева, Т.А. Исследования по разработке состава и технологии таблеток для лечения стоматитов / Т.А. Панкрушева, И.Н. Маравина, М.С. Чекмарева // Научный результат. Медицина и фармация. – 2018. – Т.4, №1. – С. 77-87. doi: 10.18413/2313-8955-2018-4-1-77-87
4. Федотова, О.К. Современные методы лечения начального кариеса зубов у детей / О.К. Федотова, Е.В. Екимов // Научный результат. Медицина и фармация. – 2015. – Т.1, №1. – С. 64-67. doi: 10.18413 / 2313-8955-2015-1-1-64-67
5. Дерезлазова, Ю.С. Анализ ассортимента УНК «Аптеки БелГУ» по лекарственным средствам для лечения ювенильного артрита / Ю.С. Дерезлазова, Т.Ю. Петровская, И.В. Спичак // Научный результат. Медицина и фармация. – 2016. – Т.2, №2. – С. 62-65. doi: 10.18413/2313-8955-2016-2-2-62-65.
6. Заливская, А.В. Анализ основ стоматологических гелей для лечения гингивита / А.В. Заливская, Е.Т. Жилиякова // Научный результат. Медицина и фармация. – 2016. – Т.2, № 1. – С. 53-59. doi: 10.18413/2313-8955-2016-2-1-53-58.
7. Бойко, Н.Н. Фитопрепараты, анализ фармацевтического рынка Российской Федерации / Н.Н. Бойко, А.В. Бондарев, Е.Т. Жилиякова, Д.И. Писарев, О.О. Новиков // Научный результат. Медицина и фармация. – 2017. – Т.3, №4. – С. 30-38. doi: 10.18413/2313-8955-2017-3-4-30-38.
8. Гонтарев, С.Н. Использование фитопрепаратов в стоматологии детского возраста / С.Н. Гонтарев, И.С. Гонтарева, А.В. Никишаева // Научный результат. Медицина и фармация. – 2016. – Т.2, №2. – С. 17-21. doi: 10.18413/2313-8955-2016-2-2-17-21.
9. Жилиякова, Е.Т. Исследование эфирного масла шишкоягод *Juniperus communis* L. Различного происхождения в рамках научного направления «фармацевтический ремейк» / Е.Т. Жилиякова, О.О. Новиков, Д.И. Писарев, И.В. Корниенко, Л.В. Титарева, И.В. Гурьев // Научный результат. Медицина и фармация. – 2016. – Т.2, №2. – С. 27-36. doi: 10.18413/2313-8955-2016-2-2-27-36.

## ОПЫТ МОДЕЛИРОВАНИЯ СТРЕПТОЗОТОЦИН-ИНДУЦИРОВАННОГО САХАРНОГО ДИАБЕТА В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

*Замыцкий Я.М., Солдатов В.О., Захарова Е.В.*

ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», г. Белгород, РФ

**Введение.** Распространение сахарного диабета (СД) в популяции в последние десятилетия приобретает эпидемический характер: к 2040 году, по оценкам экспертов IDF, в мире предполагается увеличение числа больных с данной патологией до 642 млн. человек, из которых более 90% приходится на СД 2 типа.

В структуре причин летальности и инвалидности у больных СД лидируют инфаркт миокарда, инсульт, нефро- и ретинопатия. Причем в качестве основной причины макро- и микрососудистых осложнений в настоящее время рассматривается дисфункция эндотелия [1]. Поэтому поиск и изучение препаратов с эндотелиопротективной активностью [2-5], а также их доклинические испытания являются одной из стратегических задач современной диабетологии. В настоящее время для экспериментальной оценки эффективности таких препаратов наиболее часто используется модель стрептозотоцин-индуцированного СД.

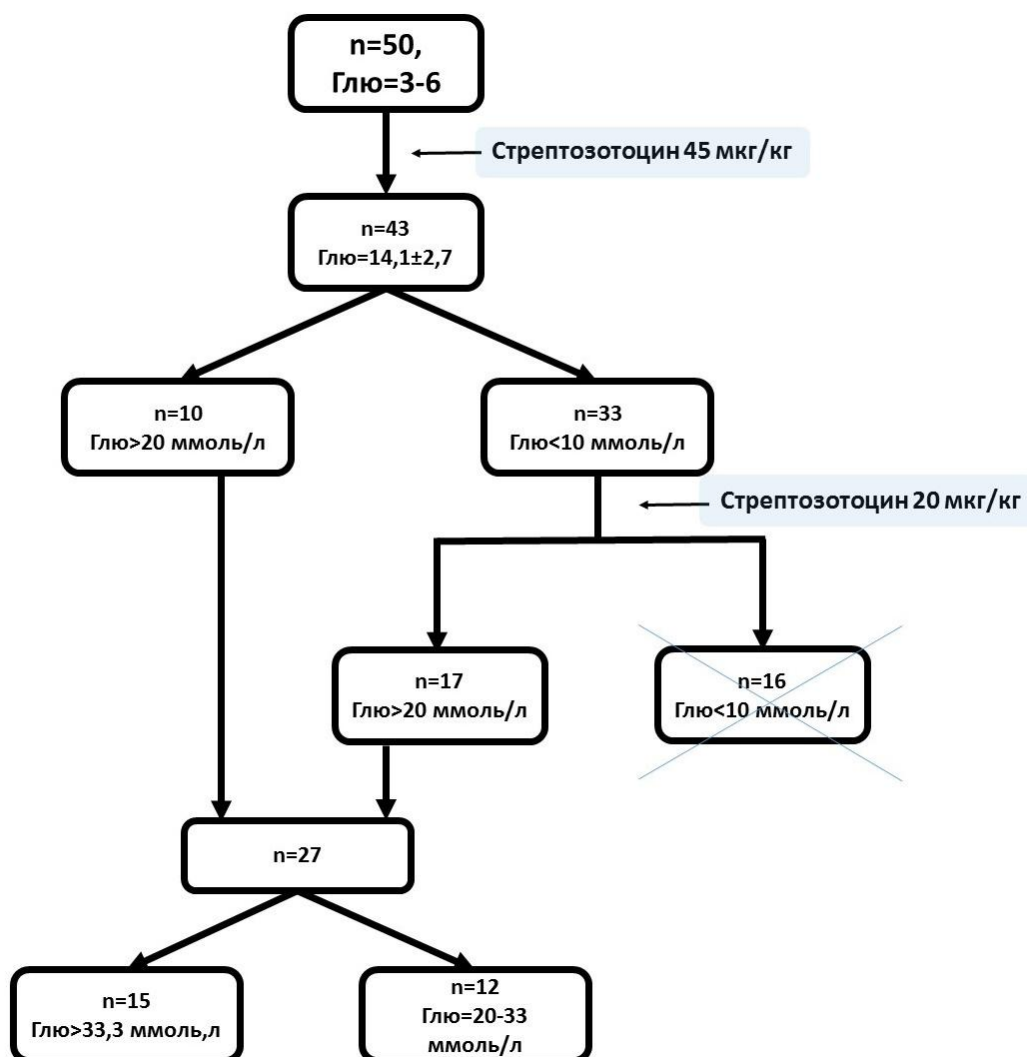
**Цель исследования.** Освоить и адаптировать модель стрептозотоцин-индуцированного сахарного диабета у крыс.

**Материалы и методы исследования.** Исследование проводилось на 50 самках крыс линии Wistar массой 200-250 г. Введение стрептозотоцина (СТЗ) в 0,1 М цитратном буфере производили натошак в хвостовую вену, после чего в течение 24-48 ч экспериментальным животным заменяли воду на 5 % раствор глюкозы [6].

Первое введение СТЗ в дозе 45 мг/кг проводилось всем крысам. Через 7 дней после первого введения животным, имеющим уровень гликемии ниже 10 ммоль/л производили повторное введение СТЗ в дозе 20 мг/кг (рис.1). В течение эксперимента животные содержались в индивидуальных клетках, ежедневно фиксировались уровень глюкозы крови (Select OneTouch), объем выпитой жидкости и масса потребляемого корма.

**Результаты исследования.** На 3 сутки после начала эксперимента количество умерших крыс составило 7. Средняя концентрация глюкозы крови у выживших животных составил  $14,1 \pm 2,7$  ммоль/л. В последующие дни у 10 крыс из 43 наблюдалась тенденция к стойкому увеличению уровня глюкозы ( $>20$  ммоль/л), в то время как у оставшихся уровень гликемии постепенно снижался, доходя до физиологических значений к седьмому дню эксперимента. После повторного введения СТЗ у 51,5 % произошло стойкое повышение уровня глюкозы крови выше 20 ммоль/л, оставшиеся животные были исключены из эксперимента.

В последующие 1,5 месяца эксперимента у 55% животных уровень глюкозы составил от 20 до 33 ммоль/л и у 45% - выше 33 ммоль/л (рис.1).



**Рисунок 1.** Ход эксперимента и гликемический профиль животных.

Было замечено, что животные, потреблявшие более 150 мл воды за сутки имели уровень глюкозы крови выше 33,3 ммоль/л. Кроме того, в ходе наблюдений методом «проб и ошибок» был отработан оптимальный режим кормления крыс – 2 раза в день, утром и вечером, что обеспечило стабильно высокий уровень гипергликемии.

У 7 крыс в эксперименте возникло нагноение хвоста в месте инъекции стрептозотоцина, которое наблюдалось на 2-3 неделе наблюдения. Это нагноение интерпретировано как следствие паравазального введения стрептозотоцина и устранено с помощью обработки фукоцином.

### **Выводы.**

1. Таким образом, данная методика постановки стрептозотоцин-индуцированной модели развития сахарного диабета является эффективной.
2. Наблюдение за уровнем потребления воды может помочь выявить крыс с гликемией выше 33,3 ммоль/л без проведения глюкометрии.
3. Выявлено, что развитие сахарного диабета, его тип и тяжесть проявлений прежде всего зависят от исходного состояния макроорганизма, потому что при одинаковой первоначальной дозе СТЗ яркая клиника развилась сразу только у 22% животных.

### **Список литературы**

1. Ярек-Мартынова, И. Р. Сахарный диабет и эндотелиальная дисфункция / И. Р. Ярек-Мартынова, М. В. Шестакова // Сахарный диабет. – 2004. - №2. – С. 48-52
2. Shabelnikova A.S. Correction of ischemic damage to the retina on application of pharmacological preconditioning of recombinant erythropoietin / A.S. Shabelnikova // Research result: pharmacology and clinical pharmacology. – 2016. – Vol.2, №2. – P. 67-90
3. Pharmacological efficacy of an inhibitor of arginase-2 KUD975 with L-NAME-induced endothelial dysfunction / K.V. Kudryavtsev, M.V. Korokin, O.S. Gudyrev // Research result: pharmacology and clinical pharmacology. – 2017. – Vol. 3, №1. – P. 10-17. DOI: 10.18413/2500-235X-2017-3-1-10-17
4. Studying dose-dependent endothelio- and cardioprotective activity of selective arginase II inhibitor in hyperhomocysteine-induced endothelial dysfunction / V.I. Yakushev, N.G. Filippenko, I.V. Kizilova, Korokin M.V., E.A. Beskhmel'nitsyna, A.S. Litvinova // Research result: pharmacology and clinical pharmacology.– 2016. – V.2, №1 (2). – P. 42-45.
5. Endothelium and cardioprotective effects of HMG-Co-A-reductase in combination with L-arginine in endothelial dysfunction modeling / T.A. Denisyuk, G.A.
6. Стрептозотоциновые модели сахарного диабета / В.К. Мазо, Ю.С. Сидорова, С.Н. Зорин, А.А. Кочеткова // Вопросы питания. – 2016. – Т. 3, № 4. – С. 14-21.

### **СЕЛЕКТИВНЫЕ ИНГИБИТОРЫ АРГИНАЗЫ 2: КОРРЕКЦИЯ ГОМОЦИСТЕИН-ИНДУЦИРОВАННОЙ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ**

*Коклин И.С.*

ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», г. Белгород, РФ

**Актуальность.** В последние годы в экспериментальной фармакологии используются различные модели эндотелиальной дисфункции [1-7]. При этом, особое внимание уделяется поиску новых подходов для ее коррекции [8-13].

**Цель:** провести изучение эндотелио- и кардиопротективного действия селективных ингибиторов аргиназы 2 при моделировании гомоцистеин-индуцированной эндотелиальной дисфункции.

**Материалы и методы.** Моделирование гомоцистеин-индуцированной эндотелиальной дисфункции проводили путем ежедневного перорального в течение 7 дней введения метионина в дозе 3000 мг/кг. Селективные ингибиторы аргиназы 2 - соединений с лабораторными шифрами С239-0844, L207-0208, L207-0208, L207-0322, L207-0404, L207-0525, L327-0346 в дозе 1-10 мг/кг. На 8 день оценивали степень эндотелиальной дисфункции оценивали по расчетному коэффициенту эндотелиальной дисфункции (КЭД), результаты функциональных проб на адренореактивность и истощение миокардиального резерва, а также динамику значений ТоталNO и экспрессия eNOS.

**Результаты.** Ингибиторы аргиназы 2 в дозе 1 мг/кг умеренно снижали АД и КЭД. Наибольшую активность показали соединения L207-0525, L327-0346, где значения КЭД составили  $1,5 \pm 0,3$  у.е. и  $1,9 \pm 0,4$  у.е. тогда как в контроле  $3,5 \pm 0,4$  у.е. Одновременно, соединения обнаружили кардиопротективное действие, предотвращая увеличение адренореактивности и истощение миокардиального резерва и отрицательную динамику значений конечных метаболитов оксида азота NOx и экспрессии NOS. Увеличение дозы до 10 мг/кг усилило защитное действие в отношении предотвращения повышения КЭД и снижения АД и конечных метаболитов оксида азота NOx и экспрессии eNOS., однако не дало усиления кардиопротективного эффекта.

**Выводы:** результаты исследований свидетельствуют о развитии дозозависимого эндотелио- и кардиопротективного эффекта селективных ингибиторов аргиназы 2 при экспериментальном моделировании гомоцистеин-индуцированной эндотелиальной дисфункции.

#### **Список литературы**

1. Кардио- и эндотелиопротективные эффекты ингибитора аргиназы L-норвалина при моделировании L-NAME индуцированного дефицита оксида азота / С.А. Цепелева, М.В. Покровский, Т.Г. Покровская [и др.] // Кубанский Научный Медицинский Вестник. – 2011. – № 4. – С. 185-188.
2. Модель гипергомоцистеининдуцированной эндотелиальной дисфункции у крыс / М.В. Корокин, М.В. Покровский, О.О. Новиков [и др.] // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2011. – Т. 152, № 8. – С. 173-175.
3. Принципы фармакологической коррекции эндотелиальной дисфункции / Т.Г. Покровская, В.И. Кочкаров, М.В. Покровский [и др.] // Кубанский Научный Медицинский Вестник. – 2007. – № 1-2. – С. 146-149.
4. Фармакологическая коррекция adma-enos-ассоциированных мишеней при преэклампсии / М.В. Покровский, Т.Г. Покровская, В.В. Гуреев [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2011. – № 2. – С. 16-20.
5. Фармакологическая коррекция l-аргинином "ADMA-eNOS-ассоциированных мишеней" при экспериментальной преэклампсии / М.В.



Покровский, Т.Г. Покровская, В.В. Гуреев [и др.] // Кубанский Научный Медицинский Вестник. – 2010. – № 1. – С. 85-92.

6. Эндотелиопротективные эффекты резвератрола и его комбинаций с эналаприлом и лозартаном при экспериментальном моделировании дефицита оксида азота / В.И. Кочкаров, М.В. Покровский, М.М. Корнеев [и др.] // Кубанский Научный Медицинский Вестник. – 2006. – № 9. – С. 150-152.

7. Arginase inhibitor in the pharmacological correction of endothelial dysfunction / M.V. Pokrovskiy, T.G. Pokrovskaya, V.I. Kochkarov [et al.] // International Journal of Hypertension. – 2011. – Т. 2011. – P. 515047.

8. Cardiovascular effects of an arginase II selective inhibitor / V.I. Yakushev, M.V. Pokrovskiy // Research result: pharmacology and clinical pharmacology. – Vol. 2, N 3 (2016). – P. 28-45.

9. Comparative study of potential endothelioprotectors and impaza in modeled nitric oxide deficiency / M.V. Pokrovskiy, V.I. Kochkarov, T.G. Pokrovskaya [et al.] // Bulletin Of Experimental Biology And Medicine. – 2009. – Т. 148, N 3. – P. 514-517.

10. Endothelium and cardioprotective effects of HMG-Co-A-reductase in combination with L-arginine in endothelial dysfunction modeling / T.A. Denisyuk, G.A. Lazareva, V.Y. Provotorov, Shaposhnikov A.A. // Research result: pharmacology and clinical pharmacology. – 2016. – Vol. 2, N 1(2). – P. 4-8.

11. Nuclear factor kappa b as a potential target for pharmacological correction endothelium-associated pathology / V.A. Ragulina, D.A. Kostina, A.P. Dovgan [et al.] 2017 // Research result: pharmacology and clinical pharmacology. Vol. 22017. – Vol. 2, N 3(1). –P. 114-124.

12. Pharmacological efficiency of statins and L-norvalin at an endotoxin-induced endothelial dysfunction / I.L. Ivlytskaya, M.V. Korokin, A.L. Loktionov // Research result: pharmacology and clinical pharmacology. – 2016. – Vol. 2, N 2. – P. 25-35.

13. Studying dosedependent endothelio- and cardioprotective activity of selective arginase II inhibitor in hyperhomocysteineinduced endothelial dysfunction / V.I. Yakushev, N.G. Filippenko, I.V. Kizilova [et al.] // Research result: pharmacology and clinical pharmacology. – 2016. – Vol. 2, N 1 (2). – P. 42-45.

## **СЕЛЕКТИВНЫЕ ИНГИБИТОРЫ АРГИНАЗЫ 2: КОРРЕКЦИЯ L-NAME-ИНДУЦИРОВАННОЙ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ**

*Коклин И.С.*

ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», г. Белгород, РФ

**Актуальность.** Коррекция L-NAME-индуцированной эндотелиальной дисфункции с использованием известных и препаратов и инновационных молекул в настоящее время широко используется в качестве скрининг-метода в экспериментальной фармакологии [1-10].

**Цель:** провести изучение защитного действия ингибиторов аргиназы 2 при моделировании L-NAME-индуцированной эндотелиальной дисфункции.

**Материалы и методы.** Моделирование L-NAME-индуцированной эндотелиальной дисфункции проводили путем ежедневного в течение 7 дней введения L-NAME в дозе 25 мг/кг крысам-самцам. Селективные ингибиторы аргиназы 2 - соединений с лабораторными шифрами C239-0844, L207-0208, L207-0208, L207-0322, L207-0404, L207-0525, L327-0346 в дозах 1-10 мг/кг , вводились внутривенно однократно в течение 7 дней. На 8 день от начала эксперимента степень эндотелиальной дисфункции, оценивали по расчетному коэффициенту эндотелиальной дисфункции (КЭД). Параллельно проводили функциональные пробы на адренореактивность и исчерпание миокардиального резерва и оценку значений биохимических маркеров (ТоталNO, Экспрессия eNOS).

**Результаты.** Ингибиторы аргиназы 2 умеренно снижали АД и КЭД. Наибольшую активность показали соединения L207-0525, L327-0346 в дозе 1 мг/кг, где значения КЭД составили  $1,5 \pm 0,3$  у.е. и  $1,9 \pm 0,4$  у.е., тогда как в контроле  $5,4 \pm 0,4$  у.е. Одновременно, соединения обнаружили кардиопротективное действие, выражающееся в предотвращении увеличения адренореактивности и исчерпание миокардиального резерва и снижении отрицательной динамики значений конечных метаболитов оксида азота NOx и экспрессии NOS. Увеличение дозы до 10 мг/кг ингибиторов аргиназы 2 усилило эндотелиопротективное защитное действие, однако не дало усиления кардиопротективного эффекта.

**Заключение:** одной из фармакотерапевтических стратегий коррекции эндотелиальной дисфункции являются использование и селективных ингибиторов аргиназы 2.

#### **Список литературы**

1. Кардио- и эндотелиопротективные эффекты ингибитора аргиназы L-норвалина при моделировании L-NAME индуцированного дефицита оксида азота / С.А. Цепелева, М.В. Покровский, Т.Г. Покровская [и др.] // Кубанский Научный Медицинский Вестник. – 2011. – № 4. – С. 185-188.
2. Модель гипергомоцистеининдуцированной эндотелиальной дисфункции у крыс / М.В. Корокин, М.В. Покровский, О.О. Новиков [и др.] // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2011. – Т. 152, № 8. – С. 173-175.
3. Фармакологическая коррекция adma-enos-ассоциированных мишеней при преэклампсии / М.В. Покровский, Т.Г. Покровская, В.В. Гуреев [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2011. – № 2. – С. 16-20.
4. Arginase inhibitor in the pharmacological correction of endothelial dysfunction / M.V. Pokrovskiy, T.G. Pokrovskaya, V.I. Kochkarov [et al.] // International Journal of Hypertension. – 2011. – Т. 2011. – P. 515047.

5. Cardiovascular effects of an arginase II selective inhibitor / V.I. Yakushev, M.V. Pokrovskiy // Research result: pharmacology and clinical pharmacology. – Vol. 2, N 3 (2016). – P. 28-45.

6. Comparative study of potential endothelioprotectors and impaza in modeled nitric oxide deficiency / M.V. Pokrovskiy, V.I. Kochkarov, T.G. Pokrovskaya [et al.] // Bulletin Of Experimental Biology And Medicine. – 2009. – Т. 148, N 3. – P. 514-517.

7. Endothelium and cardioprotective effects of HMG-Co-A-reductase in combination with L-arginine in endothelial dysfunction modeling / T.A. Denisyuk, G.A. Lazareva, V.Y. Provotorov, Shaposhnikov A.A. // Research result: pharmacology and clinical pharmacology. – 2016. – Vol. 2, N 1(2). – P. 4-8.

8. Nuclear factor kappa b as a potential target for pharmacological correction endothelium-associated pathology / V.A. Ragulina, D.A. Kostina, A.P. Dovgan [et al.] 2017 // Research result: pharmacology and clinical pharmacology. Vol. 22017. – Vol. 2, N 3(1). –P. 114-124.

9. Pharmacological efficiency of statins and L-norvalin at an endotoxin-induced endothelial dysfunction / I.L. Ivlytskaya, M.V. Korokin, A.L. Loktionov // Research result: pharmacology and clinical pharmacology. – 2016. – Vol. 2, N 2. – P. 25-35.

10. Studying dosedependent endothelio- and cardioprotective activity of selective arginase II inhibitor in hyperhomocysteineinduced endothelial dysfunction / V.I. Yakushev, N.G. Filippenko, I.V. Kizilova [et al.] // Research result: pharmacology and clinical pharmacology. – 2016. – Vol. 2, N1 (2). – P. 42-45.

## **ИССЛЕДОВАНИЕ ОСТЕОПРОТЕКТИВНЫХ ЭФФЕКТОВ КОМБИНАЦИЙ ТРАДИЦИОННЫХ И НАНОКАПСУЛИРОВАННЫХ ФОРМ РЕСВЕРАТРОЛА И ЛОЗАРТАНА**

*Коклина Н.Ю.<sup>1</sup>, Гудырев О.С.<sup>2</sup>*

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России, Курск, Российская Федерация

<sup>2</sup> ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», Белгород, Российская Федерация

**Актуальность.** Поиск новых путей фармакологической коррекции нарушений костного ремоделирования и остеорепарации является актуальной научной проблемой современной экспериментальной и клинической фармакологии и остеологии [1, 2, 3, 4].

**Цель исследования** – исследование остеопротективного действия комбинаций традиционных и нанокapsулированных форм ресвератрола и лозартана.

**Материалы и методы.** Исследование проводилось на 172 самках крыс линии Wistar массой 200-250 г. Все манипуляции выполнялись под наркозом (внутрибрюшинное введение раствора хлоралгидрата в дозе 300 мг/кг). Остеопороз (ОП) моделировался путем билатеральной овариэктомии [5, 6].

Животные были разделены на 7 групп: I (n=42) – контрольная; II (n=30) – после овариэктомии; III (n=20) – препарат сравнения Бивалос (стронция ранелат) в дозе 171 мг/кг; IV (n=20) – крысам после овариэктомии восемь недель проводилась терапия комбинацией ресвератрола в дозе 2 мг/кг и лозартана в дозе 6 мг/кг; V (n=20) – крысам после овариэктомии восемь недель проводилась терапия комбинацией нанопартикулированного ресвератрола (п-ресвератрол) в дозе 0,2 мг/кг и лозартана в дозе 6 мг/кг; VI (n=20) – крысам после овариэктомии восемь недель проводилась терапия комбинацией нанопартикулированного лозартана (п-лозартан) в дозе 0,6 мг/кг и ресвератрола в дозе 2 мг/кг; VII (n=20) – после овариэктомии животным вводилась комбинация наноформ ресвератрола в дозе 0,2 мг/кг и лозартана в дозе 0,6 мг/кг.

Через 8 недель измерялся уровень микроциркуляции в костной ткани проксимального метафиза бедра. Параметры микроциркуляции снимались при помощи лазерно-доплеровского флоуметра Biopac systems MP-150 и датчика TSD-144. Запись и обработка данных осуществлялась программой AcqKnowledge версии 4.2. Развитие остеопороза и протективное действие препаратов оценивали гистоморфометрически через 8 недель после овариэктомии по средней ширине трабекул в костной ткани проксимального отдела бедра [7, 8].

**Результаты исследования.** Результаты ЛДФ позволили констатировать достоверно более низкий уровень микроциркуляции в костной ткани у крыс через восемь недель после овариэктомии ( $61,52 \pm 3,74$  перфузионных единиц (ПЕ)) по сравнению с контрольными животными ( $100,51 \pm 4,41$  ПЕ). При анализе активности изучаемых комбинаций препаратов было обнаружено, что комбинации ресвератрола и лозартана, п-ресвератрола и лозартана, п-лозартана и ресвератрола и наноформ ресвератрола и лозартана, а также препарат сравнения Бивалос эффективно предотвращали снижение уровня регионарного кровотока в костной ткани бедра ( $109,50 \pm 6,28$  ПЕ;  $105,93 \pm 2,67$  ПЕ;  $98,94 \pm 2,55$  ПЕ;  $102,25 \pm 2,19$  ПЕ и  $86,49 \pm 4,99$  ПЕ соответственно). Результаты ЛДФ в группах крыс, получавших исследуемые комбинации препаратов, приближались к показателям контрольных животных, зачастую превосходя их, и достоверно превышали значения в группе крыс с остеопорозом.

Остеопоротические изменения в костях скелета были гистологически подтверждены у всех крыс через восемь недель после овариэктомии: наблюдалось истончение костных трабекул и расширение межтрабекулярных пространств. Кроме того, в отдельных гистологических препаратах отмечались микропереломы костных трабекул. Объективной мерой оценки развития ОП через восемь недель после билатеральной овариэктомии стало достоверное уменьшение средней ширины костных трабекул в изучаемой локализации. Так, средняя ширина костных трабекул в проксимальном метафизе бедра у крыс с экспериментальным ОП ( $61,68 \pm 1,24$  мкм) была меньше показателя контрольных животных ( $97,69 \pm 1,02$  мкм) на 36,8%. При световой микроскопии срезов бедренных костей у крыс, получавших лечение, обнаружили сохранение структуры костной ткани и

большую ширину костных трабекул, чем у крыс с ОП, не получавших лечения. Выявили, что комбинации ресвератрола и лозартана ( $93,75 \pm 0,93$  мкм), п-ресвератрола и лозартана ( $88,69 \pm 0,57$  мкм), п-лозартана и ресвератрола ( $92,10 \pm 0,49$  мкм) и наноформ ресвератрола и лозартана ( $87,26 \pm 0,65$  мкм), а также препарат сравнения Бивалос ( $89,08 \pm 1,09$  мкм) препятствовали снижению средней ширины костных трабекул до уровня животных с экспериментальным ОП, однако средняя ширина трабекул не достигала значения контрольных крыс.

**Заключение.** Таким образом, комбинации традиционных и нанопартикулированных форм ресвератрола и лозартана эффективно предотвращают снижение уровня микроциркуляции в костной ткани бедра, а также, предотвращая уменьшение ширины костных трабекул и возникновение микропереломов, обладают остеопротективным действием [9]. Использование нанопартикулированных форм ресвератрола и лозартана в настоящем исследовании позволило добиться десятикратного уменьшения доз исследуемых препаратов с сохранением сопоставимого терапевтического эффекта [10].

Исследование выполнено при поддержке гранта Президента Российской Федерации МК-2554.2017.4.

#### **Список литературы**

1. Влияние ресвератрола на моделирование костной ткани в эксперименте / А.В. Файтельсон, Г.М. Дубровин, О.С. Гудырев и др. // Медицинский альманах. – 2012. – № 1 (20). – С. 160-163.
2. Комплексная оценка остеопротективных эффектов эналаприла, лозартана, ресвератрола и их комбинаций при экспериментальном генерализованном остеопорозе / Н.Ю. Коклина, А.В. Файтельсон, О.С. Гудырев, М.В. Покровский // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация. – 2012. – № 22 (141). Выпуск 20/3. – С. 152-157.
3. Сравнительная оценка остеопротективного действия ресвератрола и комбинации ресвератрола с эналаприлом при лечении экспериментального остеопороза / А.В. Файтельсон, Н.Ю. Коклина, О.С. Гудырев и др. // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2012. – № 5. – С. 35-38.
4. Сравнительная оценка фармакологической эндотелийассоциированной коррекции экспериментального остеопороза ресвератролом и этоксилолом / А.В. Файтельсон, Г.М. Дубровин, О.С. Гудырев и др. // Вестник травматологии и ортопедии имени Н.Н. Приорова. – 2012. – № 1. – С. 8-11.
5. Фармакологическая эндотелий-ассоциированная коррекция экспериментального остеопороза / Е.В. Горбань, А.В. Файтельсон, О.С. Гудырев и др. // Военно-медицинский журнал. – 2013. – № 2. – С. 56-57.
6. Comparative Evaluation of Enalapril and Losartan in Pharmacological Correction of Experimental Osteoporosis and Fractures of Its Background / D.S.R. Rajkumar, A.V. Faitelson, O.S. Gudyrev et al. // Journal of Osteoporosis. – 2013. – Vol. 2013. – Article ID 325693, 5 pages.

7. Osteoprotective Effect of Enalapril, Losartan and Resveratrol in Experimental Osteoporosis / A.V. Faitelson, O.S. Gudyrev, G.M. Dubrovin et al. // Bioanalysis & Biomedicine. – 2012. – Vol. 4(2): 030-033. – doi:10.4172/1948-593X.1000060.

8. Rajkumar D.S.R., Gudyrev O.S., Faitelson A.V., Stepchenko A.A., Dolzhikov A.A., Povetkin S.V. Study of the influence of L-norvaline, rosuvastatin and their combination on the level of microcirculation in bone tissue in experimental osteoporosis and fractures on its background. Research result: pharmacology and clinical pharmacology. 2016. Vol. 2, №1 (2): 20-24.

9. Pharmacological efficacy of an inhibitor of arginase-2 KUD975 with L-NAME-induced endothelial dysfunction / K.V. Kudryavtsev, M.V. Korokin, O.S. Gudyrev // Research result: pharmacology and clinical pharmacology. – 2017. – Vol. 3, №1. – P. 10-17. DOI: 10.18413/2500-235X-2017-3-1-10-17.

Nanoparticles as agents for targeted delivery in the treatment of vascular pathologies / Sernov L.N., Bogachev I. A., Avtina T.V. // Research result: pharmacology and clinical pharmacology. – 2017. – Vol. 3, №2. – P. 112-118. DOI: 10.18413/2313-8971-2017-3-2-114-120.

## **ВЛИЯНИЕ УДЕНАФИЛА НА ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ПОЧЕК ПРИ ИШЕМИИ-РЕПЕРФУЗИИ**

*Костина Д.А., Покровская Т.Г.*

ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», Белгород, РФ

**Актуальность.** Заболеваемость острым почечным повреждением в общей популяции неуклонно возрастает и составляет от 181 до 288 на 100000 населения [1]. Важным механизмом развития острого почечного повреждения в кардиохирургии, онкоурологии, трансплантологии являются ишемически-реперфузионные повреждения [2, 3]. Одной из ключевых молекул в патогенезе ишемии-реперфузии служит оксид азота, на обмен которого могут влиять препараты из группы ингибиторов фосфодиэстеразы-5 [4, 5].

В связи с этим, изучение роли фармакологического preconditionирования является одним из перспективных направлений уменьшения повреждений ишемически-реперфузионного генеза [4-9].

**Цель:** изучить влияние уденафила на функциональное состояние почек при моделировании острого почечного повреждения ишемически-реперфузионного генеза.

**Материалы и методы.** Исследование проводили на крысах самцах линии Wistar, которых разделяли на следующие экспериментальные группы: ложнооперированные; ишемия-реперфузия (ИР); ИР + уденафил (8,7 мг/кг внутривенно за 60 минут до ишемии). Под общей анестезией (хлоралгидрат, 300 мг/кг внутривенно) производили срединную

лапаротомию. Производили выделение почечных ножек и последовательно накладывали атравматичные сосудистые зажимы на обе ножки с ишемическим периодом 40 минут под контролем микроциркуляции. Далее производили снятие зажимов, промывали брюшную полость 0,9% раствором натрия хлорида и послойно ушивали рану. Через 24 и 72 часа реперфузии проводилась оценка функционального состояния почек по уровню клиренса эндогенного креатинина. Расчет показателя производили по общепринятой методике.

**Результаты исследования.** Уровень скорости клубочковой фильтрации в группе ложнооперированных животных через 24 часа после лапаротомии составил  $0,53 \pm 0,02$  мл/мин. В группе с экспериментальной моделью острого почечного повреждения скорость клубочковой фильтрации снижалась до  $0,16 \pm 0,01$  мл/мин. На фоне коррекции уденафилом через 24 часа реперфузии отмечалось восстановление скорости клубочковой фильтрации до  $0,25 \pm 0,02$  мл/мин ( $p < 0,05$  в сравнении с группой контроля). Через 72 часа в группе ложнооперированных животных показатели функционального состояния почек достоверно не отличались от исходных значений, а в группе контроля отмечалось дальнейшее снижение фильтрационной способности почек до  $0,05$  мл/мин. На фоне профилактики уденафилом в уровень скорости клубочковой фильтрации восстанавливался до  $0,28 \pm 0,02$  мл/мин ( $p < 0,05$  в сравнении с группой контроля).

**Выводы.** Профилактическое применение уденафила улучшает функциональное состояние почек при моделировании острого почечного повреждения ишемически-реперфузионного генеза.

#### **Список литературы**

1. Acute kidney injury and mortality in hospitalized patients / Wang H.E., Muntner P., Chertow G.M. et al. // *Am J Nephrol.* – 2012. – Vol.35. – P.349-355.
2. Ischemia-reperfusion: from cell biology to acute kidney injury. / Chatauret N., Badet L., Barrou B., Hauet T. // *Prog Urol.* – 2014. –24(Suppl 1). – S4-12.
3. Hammad F.T., The effect of thymoquinone on the renal functions following ischemia-reperfusion injury in the rat. / Hammad F.T., Lubbad L. // *International Journal of Physiology, Pathophysiology and Pharmacology.* – 2016. – 8(4). – P. 152-159.
4. Correction of retinal angiopathy of hypertensive type by minoxidil, sildenafil in experiment / A.A. Peresypkina, V.O. Gubareva, E.A. Levkova, A.S. Shabelnikova // *Research result: pharmacology and clinical pharmacology.* – 2016. – Vol.2, №4. – P. 34-44. doi: 10.18413/2500-235X-2016-2-4-34-44
5. Tadalafil as an agent of pharmacological preconditioning in ischemic - reperfusion brain injury / Martynova O.V. // *Research result: pharmacology and clinical pharmacology.* – 2017. – Vol.3, №3. – P. 20-36. doi: 10.18413/2313-8971-2017-3-3-20-36.
6. Коррекция экспериментального адма-подобного гестоза фосфодиэстеразой 5 и селективным ингибитором аргиназы ii zb49-0010 / В.В. Гуреев, О.В. Мартынова, О.Е. Анциферова, М.А. Мартынов, Т.Г. Покровская,

Т.Н. Малородова, Т.И. Локтева // Сетевой журнал «Научный результат». Серия «Медицина и фармация». – 2015.– Т.1, №4(6). – С.66-68. doi: 10.18413/2313-8955-2015-1-4-66-68

7. Моделирование тотальной ишемии головного мозга у крыс / О.В. Мартынова, В.В. Гуреев, М.В. Покровский, М.А. Мартынов, А.С. Солгалова, О.В. Анциферов // Сетевой журнал «Научный результат». Серия «Медицина и фармация». – 2015.– Т.1, №4(6). – С.69-73. doi: 10.18413/2313-8955-2015-1-4-69-74

8. Pharmacological preconditioning by recombinant erythropoietin as the possibility of increasing the stability of tissue of the retina to reperfusion ischemia in experiment / A.S. Shabelnikova, A.A. Peresyphkina, V.O. Gubareva, E.A. Levkova, A.A. Dolzhikov, S.B. Nikolaev, A.A. Stepchenko // Research result: pharmacology and clinical pharmacology. – 2016. – V.2, №1(2). – P. 25-29.

9. Shabelnikova A.S. Correction of ischemic damage to the retina on application of pharmacological preconditioning of recombinant erythropoietin / A.S. Shabelnikova // Research result: pharmacology and clinical pharmacology. – 2016. – Vol.2, №2. – P. 67-90.

## **ВЛИЯНИЕ КАРБАМИЛИРОВАННОГО ДАРБЭПОЭТИНА НА ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ПОЧЕК ПРИ ИШЕМИИ- РЕПЕРФУЗИИ**

*Костина Д.А., Покровская Т.Г., Колесниченко П.Д., Бояновская В.В.*

ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», Белгород, РФ

**Актуальность.** Заболеваемость острым почечным повреждением в общей популяции неуклонно возрастает и составляет от 181 до 288 на 100000 населения [1]. Важным механизмом развития острого почечного повреждения в кардиохирургии, онкоурологии, трансплантологии являются ишемически-реперфузионные повреждения [2, 3, 4, 5]. Одним из возможных путей профилактики острого почечного повреждения являются новые производные дарбэпоэтина [6-8].

В связи с этим, поиск инновационных молекул [9] на основе новых производных дарбэпоэтина является важной задачей фармакологии [6, 7, 10] с целью снижения заболеваемости и смертности от острого почечного повреждения.

**Цель:** изучить влияние карбамилированного дарбэпоэтина на функциональное состояние почек при моделировании острого почечного повреждения ишемически-реперфузионного генеза.

**Материалы и методы.** Исследование проводили на крысах самцах линии Wistar, которых разделяли на следующие экспериментальные группы: ложнооперированные; ишемия-реперфузия (ИР); ИР + карбамилированный дарбэпоэтин (50 мкг/кг подкожно за 24 часа до ишемии). Под общей



анестезией (хлоралгидрат, 300 мг/кг внутривенно) производили срединную лапаротомию. Производили выделение почечных ножек и последовательно накладывали атравматичные сосудистые зажимы на обе ножки с ишемическим периодом 40 минут под контролем микроциркуляции. Далее производили снятие зажимов, промывали брюшную полость 0,9% раствором натрия хлорида и послойно ушивали рану. Через 24 и 72 часа реперфузии проводилась оценка функционального состояния почек по уровню клиренса эндогенного креатинина. Расчет показателя производили по общепринятой методике.

**Результаты исследования.** Уровень скорости клубочковой фильтрации в группе ложнооперированных животных через 24 часа после лапаротомии составил  $0,53 \pm 0,02$  мл/мин. В группе с экспериментальной моделью острого почечного повреждения скорость клубочковой фильтрации снижалась до  $0,16 \pm 0,01$  мл/мин. На фоне коррекции карбамилированным дарбэпоэтином через 24 часа реперфузии отмечалось восстановление скорости клубочковой фильтрации до  $0,29 \pm 0,02$  мл/мин ( $p < 0,05$  в сравнении с группой контроля). Через 72 часа в группе ложнооперированных животных показатели функционального состояния почек достоверно не отличались от исходных значений, а в группе контроля отмечалось дальнейшее снижение фильтрационной способности почек до  $0,05$  мл/мин. На фоне профилактики карбамилированным дарбэпоэтином в уровень скорости клубочковой фильтрации восстанавливался до  $0,33 \pm 0,04$  мл/мин ( $p < 0,05$  в сравнении с группой контроля).

**Выводы.** Профилактическое применение карбамилированного дарбэпоэтина улучшает функциональное состояние почек при моделировании острого почечного повреждения ишемически-реперфузионного генеза.

#### **Список литературы**

1. Acute kidney injury and mortality in hospitalized patients / Wang H.E., Muntner P., Chertow G.M. et al. // *Am J Nephrol.* – 2012. – Vol.35. – P.349-355.
2. Ischemia-reperfusion: from cell biology to acute kidney injury. / Chatauret N., Badet L., Barrou B., Hauet T. // *Prog Urol.* – 2014. –24(Suppl 1). – S4-12.
3. Hammad F.T., The effect of thymoquinone on the renal functions following ischemia-reperfusion injury in the rat. / Hammad F.T., Lubbad L. // *International Journal of Physiology, Pathophysiology and Pharmacology.* – 2016. – 8(4). – P. 152-159.
4. Даниленко, Л. М. Роль митохондриальных атф-зависимых калиевых каналов в кардиопротекторном эффекте никорандила на модели коронарооклюзионного инфаркта миокарда / Л. М. Даниленко // *Сетевой журнал «Научный результат». Серия «Медицина и фармацевтика».* – 2015. – Т.1, №4(6). – С.40-44. doi: 10.18413/2313-8955-2015-1-4-40-44
5. Шабельникова, А.С. Фармакологическое preconditionирование никорандилом как возможность повышения устойчивости тканей сетчатки к ишемии в эксперименте / А.С. Шабельникова // *Сетевой журнал «Научный*

результат». Серия «Медицина и фармация». – 2015.– Т.1, №4(6). – С.74-78. doi: 10.18413/2313-8955-2015-1-4-74-78

6. Search of new pharmaceuticals on the basis of darbepoetin in the treatment of ischemic stroke (review of literature) / K.M. Reznikov, N.S. Gorbunova, P.D. Kolesnichenko, A.V. Tverskoy, D.A. Kostina, D.A. Bashkatova, V.A. Nikitina // Research result: pharmacology and clinical pharmacology. – 2017. – Vol. 3, №1 – P. 125-136. doi: 10.18413/2500-235X-2017-3-1-125-136.

7. Peresypkina AA (2018) Correction of ischemic optic neuropathy in rats by carbamylated darbepoetin. Research Result: Pharmacology and Clinical Pharmacology 4(1): 43–50. <https://doi.org/10.3897/rrpharmacology.4.25262>

8. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury Kidney International supplements Volume 2/issue 1/ March 2012

9. State support for research in pharmacology: an analysis of foreign and domestic experience / Semin A.A. // Research result: pharmacology and clinical pharmacology. – 2017. – Vol.3,№3. – P. 157-168. doi: 10.18413/2313-8971-2017-3-3-157-168.

10. Search of new pharmaceuticals on the basis of darbepoetin in the treatment of ischemic stroke (review of literature) / K.M. Reznikov, N.S. Gorbunova, P.D. Kolesnichenko, A.V. Tverskoy, D.A. Kostina, D.A. Bashkatova, V.A. Nikitina // Research result: pharmacology and clinical pharmacology. – 2017. – Vol. 3, №1 – P. 125-136.

## **РАЗРАБОТКА БИОАНАЛИТИЧЕСКОЙ МЕТОДИКИ ДЛЯ ПРОВЕДЕНИЯ ДОКЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ НОВОГО ПРОТИВОДИАБЕТИЧЕСКОГО ПРЕПАРАТА**

*Куликов А.Л., Автина Т.В.*

ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», Белгород, РФ

**Актуальность.** Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) сахарный диабет (СД) признан социально-значимой проблемой XXI столетия на основе эпидемиологического характера его распространения. В связи с этим разработка эффективных лекарств для лечения СД является одной из актуальных проблем современной медицины. Поиск инновационных молекул [1, 2] является важной задачей фармакологии. В этом случае их исследования должны проводиться для фармакологических целей [3, 4], *in vivo* [5, 6], фармакокинетических параметров [7] и клинических исследований [8, 9].

Перспективным фармакологически активным веществом для лечения СД является 3- (1H-бензимидазол-2-ил) -1,2,2-триметилциклопентанкарбоновая кислота (с лабораторным шрифтом С7070).

**Цель работы:** разработка селективной методики определения С7070 в биологической матрице (плазма крови).

**Материалы и методы.** Работа была проведена на жидкостном хроматографе Thermo Ultimate 3000 RLS, оснащённым стальной хроматографической колонкой Zorbax Eclipse XDB-C18 3,5 мкм, 150 x 3,0 мм и совмещённым с тандемный масспектрометрическим детектор Velos Pro.

**Результаты исследований.** Разработанные условия хроматографирования представлены в таблице 1.

*Пробоподготовка.* Приготовление растворов для построение калибровочной кривой (k) и образцов контроля качества (QC).

*Исходный раствор 1.* Около 20,0 мг C7070 помещают в мерную колбу вместимостью 10 мл, прибавляют 7 мл метанола, растворяют, доводят объём в колбе до метки метанолом и перемешивают.

*Исходный раствор 2.* 0,1 мл исходного раствора 1 помещают в мерную колбу вместимостью 10 мл, прибавляют 7 мл метанола, перемешивают, доводят объём в колбе до метки метанолом и перемешивают.

*Исходный раствор 3.* 0,1 мл исходного раствора 2 помещают в мерную колбу вместимостью 10 мл, прибавляют 7 мл метанола, перемешивают, доводят объём в колбе до метки метанолом и перемешивают.

**Таблица 1.** Условия проведения анализа

Режим разделения	Градиентное элюирование			
	поток, мл/мин	5 мМ Аммония ацетат +0,1 % Муравьиная кислота	MeCN, %	MeOH, %
Время, мин				
0	0,4	80	20	0
5,0	0,4	80	20	0
8,5	0,4	65	10	10
9,0	0,4	20	70	10
11,0	0,4	20	70	10
11,1	0,4	80	20	0
12,5	0,4	80	20	0
Температура образцов	5 °C			
Температура колонки	40 °C			
Объем инъекции	2 µL			
Время удерживания C 7070	Около 4,7 мин			
Время удерживания IS	Около 8,5 минут			
Тип ионизации	ESI «+»			
Переход масс	C 7070: 272,35→255,15; Внутренний стандарт: 307,41→114.			
Температура источника	300 °C			
Напряжение на источнике	3000 V			
Остальные параметры в соответствии с автоматической оптимизацией прибора.				

Схема приготовления рабочих растворов показана в таблице 2. Приготовленные k и QC растворы хранили при - 70°C.

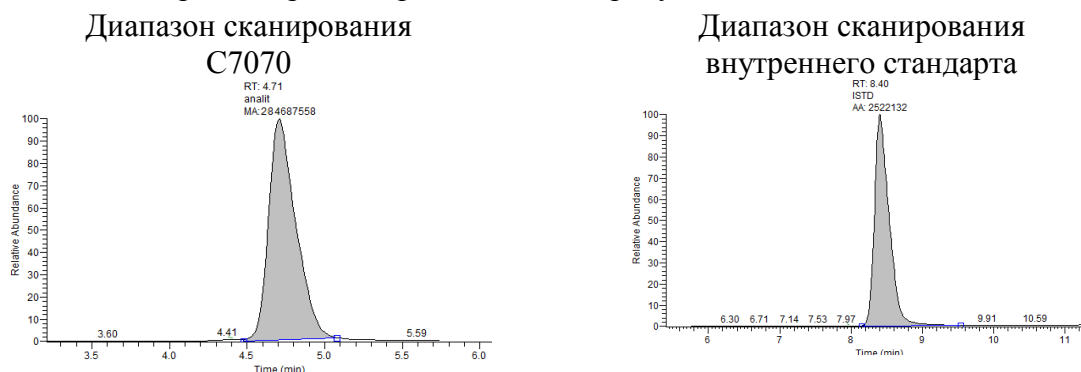
**Таблица 2.** Схема приготовления растворов k и QC

Наименование Раствора	Аликвота исходного раствора 1, мкл	Аликвота исходного раствора 2, мкл	Аликвота исходного раствора 3, мкл	Концентрация в плазме, нг/мл
k 1	-	-	10	20,0
k 2	-	-	100	200,0
k 3	-	10	-	2000,0
k 4	-	100	-	20000,0
k 5	10	-	-	200000,0
k 6	100	-	-	2000000,0
k 7	200	-	-	4000000,0
QC (нижний)	-	-	10	20,0
QC (средний)	-	100	-	20000,0
QC (верхний)	100	-	-	2000000,0

Для приготовления растворов k и QC 100 мкл холостой матрицы помещают в пробирки типа «эппендорф» вместимостью 1,5 мл, в соответствии с таблицей 2, добавляют аликвоты исходных растворов, прибавляют 100 мкл раствора внутреннего стандарта, перемешивают, прибавляют 0,1 мл MeCN, перемешивают. Далее проводят экстракцию определяемого вещества на ультразвуковой бане в течении 3 минут, затем пробы замораживают в течении 20 минут при температуре – 70 °С. После размораживания пробы центрифугируют при 13000 об/мин и температуре 4 °С 25 минут. Супернатант аккуратно декантируют в вials для хроматографирования и анализируют.

*Испытуемые растворы.* 0,1 мл тестируемой плазмы переносят в пробирку типа «эппендорф» вместимостью 1,5 мл, добавляют 100 мкл раствора внутреннего стандарта, перемешивают, прибавляют 100 мкл MeCN, перемешивают. Далее проводят экстракцию определяемого вещества на ультразвуковой бане в течении 3 минут. Затем пробы замораживают в течении 20 минут при температуре – 70 °С. После размораживания пробы центрифугируют при 13000 об/мин и температуре 4 °С 25 минут. Супернатант аккуратно декантируют в вials для хроматографирования и анализируют.

Типичная хроматограмма представлена на рисунке 1.



**Рисунок 1.** Хроматограмма, полученная по разработанной методике

**Вывод.** В результате проведенной работы разработана методика для количественного определения C7070, которая будет подвержена полной процедуре валидации в соответствии с современными требованиями [10].

#### **Список литературы**

1. Molecular screening of prospective candidates for TRPA1 ion channel selective antagonists / D.V. Kravchenko, E.A. Beskhmel'nitsyna, M.V. Korokin, T.V. Avtina, Sernov L.N., A.N. Tishin, D.A. Kostina // Research result: pharmacology and clinical pharmacology. – 2016. – V.2, №1 (2). – P. 63-66. DOI: 10.18413/2313-8971-2016-2-1-63-66
2. Pleyotropic antiaggregant effects of an innovative antiarrhythmic of class III SS-68, an indole derivative / Bogus S.K., Dukhanin A.S., Kucheryavenko A.F., Vinakov D.V., Suzdalev K.F., Galenko-Yaroshevsky P.A. // Research result: pharmacology and clinical pharmacology. – 2017. – Vol. 3, №2. – P. 3-13. Doi: 10.18413/2313-8971-2017-3-2-3-13.
3. Nuclear factor kappa B as a potential target for pharmacological correction endothelium-associated pathology / V.A. Ragulina, D.A. Kostina, A.P. Dovgan, Y.E. Burda, S.V. Nadezhdin // Research result: pharmacology and clinical pharmacology. – 2017. – Vol. 3, №1 – P. 114-124. DOI: 10.18413/2500-235X-2017-3-1-114-124.
4. Pharmacological preconditioning by recombinant erythropoietin as the possibility of increasing the stability of tissue of the retina to reperfusion ischemia in experiment / L.M. Danilenko, G.N. Klochkova, I.V. Kizilova, M.V. Korokin // Research result: pharmacology and clinical pharmacology. – 2016. – Vol.2, №3 – P. 95-100. doi: 10.18413/2500-235X -2016-2-3-95-100.
5. Endothelioprotective property of the combination of the thioctic acid and rosuvastatin shown in the endothelial dysfunction models / O.V. Molchanova, T.G. Pokrovskaya, S.V. Povetkin, K.M. Reznikov // Research result: pharmacology and clinical pharmacology. – 2016. – Vol .2, №1(2). – P. 9-15. DOI: 10.18413/2313-8971-2016-2-1-9-15
6. Use of L-arginine immobilised on activated carbon for pharmacological correction of endothelial dysfunction / E.A. Shakhno, T.A. Savitskaya, T.G. Pokrovskaya, V.I. Yakushev, M.V. Pokrovskii, D.D. Grinshpan // Research result: pharmacology and clinical pharmacology. – 2016. – Vol.2, №1 (2). – P. 30-35. DOI: 10.18413/2313-8971-2016-2-1-30-35
7. Pharmacokinetic studies of new antiparkinsonian drug Rapitalam / N.V. Avdeeva, A.L. Kulikov, M.V. Pokrovskii, T.V. Avtina // Research result: pharmacology and clinical pharmacology. – 2016. – Vol. 2, №4. – P. 3-8. doi: 10.18413/2500-235X-2016-2-4-3-8. DOI: 10.18413/2500-235X-2016-2-4-3-8
8. Pharmacokinetic Research of Potential Hygoglice-mic Drugs C7070/ Alexander L. Kulikov, Mikhail V. Pokrovskii1, Tatyana V. Avtina1, Pavel A. Galenko-Yaroshevskii, Sergey V. Povetkin, Konstantin M. Reznikov, Lev N. Sernov // Indo Am. J. P. Sci. – 2017– Vol. 4, №10. – P. 3688-3694. doi.org/10.5281/zenodo.1019401

9. Development and validation of methods of quantitative determination of the new antidiabetic drug in the blood plasma of rats by high performance liquid chromatography with mass spectrometric detection / A.A. Buzov, A.L. Kulikov, T.V. Avtina, M.V. Pokrovskii, Osipova O.A. //Research result: pharmacology and clinical pharmacology. – 2016. – V.2, №1 (2). – P. 52-57. DOI: 10.18413/2313-8971-2016-2-1-52-57

10. Guidance for Industry: Bioanalytical method validation. U. S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), U. S. Government Printing Office, Washington, DC (2013) Revision 1

**ВЛИЯНИЕ ПРОИЗВОДНОГО ДМАЕ 7-16, КАРБАМИЛИРОВАННОГО ДАРБЭПОЭТИНА, СУБСТАНЦИИ С7070 НА ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ СЕТЧАТКИ ПРИ КОРРЕКЦИИ ГИПЕРТЕНЗИВНОЙ НЕЙРОРЕТИНОПАТИИ**

*Левкова Е.А.<sup>1</sup>, Пересыпкина А.А.<sup>1</sup>, Луговской С.С.<sup>2</sup>*

<sup>1</sup>ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», Белгород, РФ

<sup>2</sup>ОГБУЗ «Белгородская областная клиническая больница Святителя Иоасафа», Белгород, РФ

**Актуальность.** Частота гипертензивной ретинопатии среди пациентов с гипертонической болезнью составляет 66,3% [1]. При злокачественной гипертонии на глазном дне возникают изменения, характерные для гипертензивной ретинопатии, хориопатии и нейропатии зрительного нерва [2]. Данные изменения происходят всегда на фоне ишемии сетчатки, которая приводит к функциональным ретинальным расстройствам, а электроретинография (ЭРГ) позволяет объективно оценить функциональное состояние сетчатки.

Поиск инновационных молекул [3] является важной задачей фармакологии, изучение эффектов которых должно проводиться на моделях in vivo [4; 5].

**Цель:** повышение эффективности фармакологической коррекции гипертензивной нейроретинопатии с использованием производного ДМАЕ 7-16, карбамилированного дарбэпоэтина, субстанции С7070 в эксперименте.

**Материалы и методы.** Эксперименты проведены на 70 крысах-самцах линии Wistar массой 225-275 г. Моделирование гипертензивной нейроретинопатии проводили путем ежедневного внутрибрюшинного введения ингибитора NO-синтазы L-NAME в дозе 12,5 мг/кг в течение 28 суток и повышения внутриглазного давления (ВГД) до 110 мм рт. ст. в течение 5 мин на 26 сутки эксперимента [6].

Производное DMAE 7-16 (АО "ВНЦ БАВ", Россия) вводили крысам в дозах 12,5 мг/кг/сут, 25 мг/кг/сут внутрижелудочно за 60 мин до введения L-NAME ежедневно в течение 28 сут.

C7070 (3-(1H-бензимидазол-2-ил)-1,2,2-триметилцикло-пентанкарбоновую кислоту) (ЗАО «ОЭЗ «ВладМиВа», Россия) вводили внутрижелудочно в дозе 50 мг/кг однократно на 26 сутки эксперимента, за 60 мин до введения L-NAME и повышения ВГД.

Карбамилированный дарбэпоэтин (ООО «Фармапарк», Россия) вводили подкожно в область холки в дозе 300 мкг/кг 1 раз в 3 дня, за 30 мин до введения L-NAME.

В качестве препарата сравнения за 60 мин до введения L-NAME, с 22 по 28 сутки эксперимента включительно, ежедневно крысам вводили пикамилон, (Фармстандарт-УфаВИТА, Россия) внутрижелудочно в дозе 30 мг/кг.

Функциональное состояние сетчатки оценивали по отношению амплитуд волн b и a (коэффициенту b/a) на 29 сутки эксперимента [7]. Для этого под наркозом (хлоралгидрат, 300 мг/кг, в/б) животное фиксировали. Вызванные биопотенциалы пропускались на частоте 1-1000 Гц, усиливались, усреднялись и представлялись графически на экране при помощи Biopac-systems MP-150 с компьютерной программой AcqKnowledge 4.2 (США).

**Результаты исследования.** На 29 сутки эксперимента проводили ЭРГ на вызванный потенциал. Полученные данные представлены в таблице 1.

**Таблица 1.** Влияние производного DMAE 7-16, карбамилированного дарбэпоэтина, C7070 и пикамилона на значение коэффициента b/a при коррекции гипертензивной нейроретинопатии ( $M \pm m$ ; n=10), отн. ед.

№ п/п	Экспериментальные группы	b/a
1	Контроль	$2,60 \pm 0,07^y$
2	Гипертензивная нейроретинопатия	$1,9 \pm 0,08^*$
3	Коррекция производным DMAE 7-16, 12,5 мг/кг	$2,2 \pm 0,11^{*y}$
4	Коррекция производным DMAE 7-16, 25 мг/кг	$2,4 \pm 0,06^y$
5	Коррекция C7070, 50 мг/кг	$2,5 \pm 0,11^y$
6	Коррекция карбамилированным дарбэпоэтином, 300 мкг/кг	$2,5 \pm 0,10^y$
7	Коррекция пикамилоном, 30 мг/кг	$2,3 \pm 0,10^{*y}$

**Примечание:** \* -  $p < 0,05$  в сравнении с контрольной группой; <sup>y</sup> -  $p < 0,05$  в сравнении с группой с гипертензивной нейроретинопатией.

Изменение b/a у животных с моделированием гипертензивной нейроретинопатии вызвано как резким уменьшением амплитуды волны b, так и незначительным уменьшением амплитуды волны a.

В группе с моделью патологии b/a меньше на 27% ( $p < 0,05$ ) в сравнении с контролем. На фоне коррекции гипертензивной нейроретинопатии производным DMAE 7-16 в дозе 12,5 мг/кг b/a возрастает в группе на 16% по сравнению с группой без коррекции ( $p < 0,05$ ) и достоверно отличается от значения в группе контроля. В группе с коррекцией производным DMAE 7-16 в дозе 25 мг/кг b/a возрастает на 26% по сравнению с группой без коррекции ( $p < 0,05$ ). На фоне коррекции C7070 в дозе 50 мг/кг, а также коррекции карбамилированным дарбэпозтином в дозе 300 мкг/кг b/a возрастает в данных группах на 32% по сравнению с группой без коррекции ( $p < 0,05$ ) и достигает целевых значений. На фоне коррекции пикамилоном в дозе 30 мг/кг b/a возрастает на 21% по сравнению с группой без коррекции ( $p < 0,05$ ) и достоверно отличается от значения контрольной группы, что не позволяет говорить о полном восстановлении электрофизиологической активности сетчатки. Повышение значения коэффициента b/a говорит о сохранении электрофизиологической функции сетчатки после моделирования гипертензивной нейроретинопатии на фоне проведенной коррекции.

**Выводы.** Наиболее выраженная коррекция электрофизиологических изменений в сетчатке на фоне моделирования гипертензивной нейроретинопатии у крыс, исходя из значений коэффициента b/a, характерна для субстанции C7070 и карбамилированного дарбэпозтина и превосходит коррекцию пикамилоном. В группе с введением производного DMAE 7-16 в дозе 25 мг/кг не достигаются целевые значения b/a, но среднее значение выше, чем в группе с введением пикамилона. При коррекции производным DMAE 7-16, в дозе 12,5 мг/кг не достигаются целевые значения b/a и среднее значение ниже, чем в группе с коррекцией пикамилоном.

#### **Список литературы**

1. Erden, S. Hypertensive retinopathy: incidence, risk factors, and comorbidities / S. Erden, E. Bıcakcı // Clin Exp Hypertens. – 2012. – Vol. 34, №6. – P. 397-401.
2. Hypertensive retinopathy an overview / A.R. Khurana, B. Khurana, S. Chauhan, et al. // Haryana J. Ophthalmol. – 2014. – №7. – P. 64-66.
3. Molecular screening of prospective candidates for TRPA1 ion channel selective antagonists / D.V. Kravchenko, E.A. Beskhmel'nitsyna, M.V. Korokin, T.V. Avtina, Sernov L.N., A.N. Tishin, D.A. Kostina // Research result: pharmacology and clinical pharmacology. – 2016. – V.2, №1 (2). – P. 63-66.
4. Endothelioprotective property of the combination of the thioctic acid and rosuvastatin shown in the endothelial dysfunction models / O.V. Molchanova, T.G. Pokrovskaya, S.V. Povetkin, K.M. Reznikov // Research result: pharmacology and clinical pharmacology. – 2016. – Vol .2, №1(2). – P. 9-15.
5. Коррекция гипертензивной нейроретинопатии производным диметиламиноэтанола 7-16 в эксперименте / А.А. Пересыпкина, М.В. Покровский,



В.О. Губарева, Е.А Левкова // Кубанский научный медицинский вестник. – 2018. – вып. 25, №1. – С. 103-107. DOI: 10.25207 / 1608-6228-2018-25-1-103-107.

6. The development of hypertensive neuroretinopathy model on wistar rats / A.A. Peresyphkina, A.A. Dolzhikov, V.O. Gubareva, E.A. Levkova, A.S. Shabelnikova // Research result: pharmacology and clinical pharmacology. – 2017. – Vol. 3, №1 – P. 18-31. DOI: 10.18413/2500-235X-2017-3-1-18-31.

7. Нероев, В.В. Ишемия сетчатки и оксид азота / В.В. Нероев, М.М. Архипова // Вестник РАМН. – 2003. – № 5. – С. 37-40.

## **АНТИОКСИДАНТНЫЙ ЭФФЕКТ ПРОИЗВОДНЫХ КОРИЧНЫХ КИСЛОТ КАК АЛЬТЕРНАТИВА СОВРЕМЕННЫМ ЭНДОТЕЛИО- И КАРДИОПРОТЕКТОРАМ**

*Лукьянова Ю.С.*

ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», г. Белгород, РФ

**Актуальность.** За последние несколько десятилетий многочисленные исследования выявили прямую причастность эндотелиальной дисфункции к прогрессированию атеросклероза и субклинического поражения органов-мишеней и обозначили ее как предиктор заболеваний сердечно-сосудистой системы [1]. При этом всю большую актуальность приобретает вопрос коррекции функции эндотелия, и поиск препаратов с сочетанным органопротективным действием, низкой токсичностью и минимальным проявлением нежелательных побочных эффектов. Исследование и внедрение таковых биологически активных соединений является перспективной задачей медицины и фармации.

Без сомнения оксидативный стресс играет лидирующую роль в повреждении и поддержании воспаления эндотелия сосудов [2, 3]. При этом среди большого количества работ, где оценивалась антиоксидантная активность фенольных соединений, упоминаются крайне малочисленные сведения об антиоксидантных эффектах производных данного химического агента [2, 4].

Снижение активности липоксигеназы, вовлеченной в перекисное окисление липидов, и гемолизина обуславливает высокое противовоспалительное, иммунодепрессивное и цитостатическое действие отдельных производных коричной кислоты [3, 5].

Повышенный интерес к проблеме лечения заболеваний, напрямую связанных с нарушением перекисного окисления липидов клеточных мембран (воспалительные процессы, атеросклероз, ишемическая болезнь сердца и другие), а также широкий диапазон фармакологической активности производных коричной кислоты [6], отражает целесообразность научного поиска эффективных низкотоксичных антиоксидантов нового поколения среди данного ряда соединений.

**Цель:** анализ эффективности эндотелио- и кардиопротективного действия при различных моделях эндотелиальной дисфункции с использованием антиоксидантов производных коричневых кислот.

**Материалы (объекты) исследования.** Сердечно-сосудистая система крыс линии Вистар в условиях моделирования эндотелиальной дисфункции. (n=450).

**Методы исследования.** В работе использован комплекс физиологических, биохимических, инструментальных и патоморфологических исследований:

- моделирование эндотелиальной дисфункции;
- гистологическое исследование миокарда;
- витальная микроскопия;
- Fe<sup>3+</sup>- тромбоз брыжеечных артерий;
- комплекс нагрузочных сердечных проб (нагрузка объемом, адренореактивность, нагрузка сопротивлением, апное) [М.В. Покровский и соавт., 2000];
- оценка эндотелийзависимых и эндотелийнезависимых реакций у наркотизированных крыс [М.В. Покровский и соавт., 2006];
- исследование маркеров активности воспаления (С-реактивного белка, фибриногена, фактор некроза опухоли- $\alpha$ );

**В результате** исследования произведен скрининг биологической активности и острой токсичности из ряда синтезированных производных коричневых кислот в эксперименте с помощью функциональных проб, биохимических маркеров и результатов морфологических исследований. Выбран наиболее биологически активный и низкотоксичный из исследуемого ряда препаратов производных коричневых кислот на модели эндотелиальной дисфункции, изучено его эндотелио- и кардиопротективное действие, а также дозозависимый эффект.

**Выводы.** Изучаемые субстанции возможны для применения с целью фармакологической коррекции эндотелиальной дисфункции и кардиопротекции, как препаратов группы антиоксидантов, что позволит рекомендовать дальнейшие клинические исследования в будущем.

#### **Список литературы**

1. Clinical Significance endothelial dysfunction in hypertensive disease / E. Gkaliagkousi, E. Gavriilaki, A. Triantafyllou, S. Douma // *Curr Hypertens.* – 2015. – Nov, №17 (11). – P. 85. doi: 10.1007
2. Захарова Н. А. Антирадикальная активность некоторых природных флавоноидных соединений / Н.А. Захарова // *Журнал общей химии.* – 1972. – Т. 42, №. 6. – С. 1220-1222.
3. Koklin, I.S. Use of selective inhibitors of arginase 2 and tadalafil in combined compensation of homocysteine-induced endothelial dysfunction / I.S. Koklin // *Research result: pharmacology and clinical pharmacology.* – 2015. – Vol.1, №1 (1). – P. 13-19. doi: 10.18413/2500-235X-2015-1-4-15-20

4. Endothelio- and cardioprotective effects of vitamin B6 and folic acid in modelling methionine-induced hyperhomocysteinemia / V.Y. Provotorov, M.V. Korokin, M.V. Pokrovskii, S.V. Povetkin, G.A. Lazareva, A.A. Stepchenko, N.A. Bystrova // Research result: pharmacology and clinical pharmacology. – 2016. – V.2, №1 (2). – P. 16-19. doi: 10.18413/2313-8971-2016-2-1-16

5. In vitro assessment of the biological activity of brown, caffeic, ferulic and chlorogenic acids using escherichia coli k-12 reca : gfp biosensor / M. Matejczyk, R. Swisla, M. Kalinowska, G. Widerska, W. Lewandowski, A. Jablonska-Trypuc, S.J. Rosochacki // ASTA Farm Polsk. – 2017. – May, №74 (3). – P. 801-808. PMID: 29513949.

6. Симонян А. В. Природные и синтетические производные коричной кислоты / А.В. Симонян. – Волгоград: Изд-во ВОЛГМУ, 2005. – 45 с.

## ПОИСК СОЕДИНЕНИЙ С НЕЙРОПРОТЕКТОРНЫМИ СВОЙСТВАМИ СРЕДИ ПРОИЗВОДНЫХ ЭТИЛТИОДИАЗОЛА

*Мартынов М.А.<sup>1</sup>, Скачилова С.Я.<sup>2</sup>, Мартынова О.В.<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный

исследовательский университет» (НИУ «БелГУ»), г. Белгород, Россия;

<sup>2</sup>Всероссийский научный центр по безопасности биологически активных веществ,

Отдел химии и технологии синтетических лекарственных средств, г. Старая

Купавна, Россия

**Актуальность.** В настоящее время количество пациентов с цереброваскулярными заболеваниями неуклонно растет [1]. Однако, несмотря на наличие широкого спектра современных средств фармакотерапии инсульта, исходы заболевания остаются крайне неблагоприятными – нарушение мозгового кровообращения по-прежнему занимает одно из первых мест среди причин смертности, а большинство пациентов, перенесших инсульт, навсегда остаются инвалидами. Поэтому поиск новых соединений с выраженной нейропротекторной активностью представляет большой интерес [2].

Есть теория, что производные этилтиадиазола обладают широким спектром фармакологической активности, в том числе и нейропротективными эффектами. Среди них имеется большое число соединений с противовоспалительным, антимикробным, противосудорожным, гипотензивным, антиоксидантным, противоопухолевым действием [3-9].

**Цель исследования.** Исследовать производное этилтиадиазола с шифром ЛХТ 4-15 на наличие нейропротекторных эффектов.

**Материалы и методы исследования.** Исследование выполнено на 50 половозрелых самцах крыс линии «Wistar» 5–6-месячного возраста массой 180–210 г.

В эксперименте было выделено 4 группы крыс (n=10): 1) интактные, 2) ложнооперированные, 3) с тотальной церебральной ишемией, 4) с патологией и

предварительным введением за 60 минут ЛХТ 4-15 в дозе 25 мг/кг, 5) с патологией и предварительным введением за 60 минут соединения в дозе 50 мг/кг. ЛХТ 4-15 вводили внутривенно через зонд. Данное соединение синтезировано в ОАО «Всероссийский центр по изучению безопасности биологически активных веществ» (ВНЦ БАВ, Россия, Старая Купавна). Наркотизацию животных в эксперименте выполняли с применением золетила 60 мг/кг и хлоралгидрата 150 мг/кг. В работе была использована модель патологии, при которой осуществляли временную окклюзию двух общих сонных артерий на 4 минуты, с предварительной коагуляцией двух вертебральных артерий. [10, 11, 12]. Протокол исследования включал следующие этапы: моделирование ишемии головного мозга; оценку уровня электроэнцефалограммы животного; оценку неврологического дефицита на 1, 3, 7 и 14 сут после моделирования патологии.

Для оценки неврологического статуса крыс использовали балльную шкалу оценки инсульта McGraw в модификации И.В. Ганнушкиной [12].

**Результаты исследования.** За контроль принимали данные, полученные от животных с тотальной ишемией головного мозга. При оценке выраженности неврологического дефицита по McGraw в модификации И.В. Ганнушкиной после моделирования ишемии, спустя 1 сутки, средний балл был высоким  $3,95 \pm 1,17$ , что обусловлено наличием таких симптомов, как вялость и замедленность движений, односторонним полуптозом правого глаза. У 20% животных фиксировали летальный исход. Вялость и замедленность движений к 3 дню после моделирования патологии исчезали. На 3, 7, 14 сут сохранялся полуптоз правого глаза.

Введение ЛХТ 4-15 в дозе 25 мг/кг ограничивало развитие неврологического дефицита. Спустя 1 сутки средний неврологический балл был  $1,8 \pm 1,03$ . Неврологический дефицит проявлялся в вялости и замедленности, движений, одностороннем полуптозе правого глаза. Процент крыс с полуптозом был ниже, чем в группе крыс с ишемией. Фиксировали 10 % летального исхода. Вялость и замедленность движений к 3 дню после моделирования патологии исчезали ( $p < 0,05$ ). По сравнению с контролем, животные данной группы были очень активными даже в первые сутки после моделирования патологии.

Введение ЛХТ 4-15 в дозе 50 мг/кг так же ограничивало развитие неврологического дефицита. Спустя 1 сутки средний неврологический балл был  $0,7 \pm 0,19$ . Неврологический дефицит проявлялся в вялости и замедленности, движений, одностороннем полуптозе правого глаза. Вялость и замедленность движений к 3 дню после моделирования патологии исчезали. В данной группе летальности животных не наблюдалось ( $p < 0,05$ ) (таблица 1).

Таким образом, предварительное введение ЛХТ- 4-15 в дозе 25 мг/кг и 50 мг/кг достоверно ( $p < 0,05$ ) снижало количество и/или тяжесть неврологических симптомов у животных после моделирования патологии. Более выраженный эффект наблюдался при введении соединения в дозе 50 мг/кг.

**Таблица 1.** Влияние ишемии головного мозга на динамику тяжести неврологических нарушений у крыс по McGraw в модификации И.В. Ганнушкиной (1996)(по среднему значению балла в группе) ( $M \pm m$ ;  $n=10$ )

Группы	Период			
	1 сут	3 сут	7 сут	14 сут
интактные	0	0	0	0
ЛО	0	0	0	0
4-сос. 4-минутная ИГМ	3,95±1,17	2,75±1,29	2,4±1,27	2,3±1,29
ЛХТ 4-15 25 мг/кг +ИГМ	1,8±1,03*	1,75±1,04*	1,3±1,08*	1,1±0,99*
ЛХТ 4-15 50 мг/кг+ ИГМ	0,7±0,19*	0,6±0,22*	0,3±0,15*	0,3±0,15*

**Примечание:** \* –  $p < 0,05$  по отношению к контролю. «ЛО»- ложнооперированные животные; «ИГМ»- ишемия головного мозга; «4-сос. 4-минутная ИГМ» - четырехсосудистая четырехминутная ИГМ; «ЛХТ+ИГМ» -ишемия головного мозга с предварительным введением производных этилтиадиазола.

**Выводы.** Данные полученные по неврологическому дефициту животных подтверждают теорию наличия у производных этилтиадиазола под шифром ЛХТ 4-15 нейропротекторных свойств. У группы крыс с введением вещества в дозе 50 мг/кг эффект более выражен. У группы крыс с введением ЛХТ 4-15 в дозе 25 мг/кг так же наблюдали нейропротекторный эффект, но менее выраженный.

#### Список литературы

1. Методологический подход для изучения нейропротекторной активности в эксперименте / А. А. Спасов, В. Ю. Федорчук, Н. А. Гурова [и др.] // Ведомости научного центра экспертизы средств медицинского применения. – 2014. – № 4. – С. 39-45.
2. Pharmacokinetic studies of new antiparkinsonian drug Rapitalam / N.V. Avdeeva, A.L. Kulikov, M.V. Pokrovskii, T.V. Avtina // Research result: pharmacology and clinical pharmacology. – 2016. – Vol. 2, №4. – P. 3-8. doi: 10.18413/2500-235X-2016-2-4-3-8.
3. 1,3,4-Thiadiazole: a biologically active scaffold [Text] / H. Khalilullah, M. Khan, D. Mahmood [et al.] // International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences. – 2014. – Vol. 6, № 9. – P. 8-15.19
4. 1-Acylthiosemicarbazides, 1,2,4-triazole-5(4H)-thiones, 1,3,4-thiadiazoles and hydrazones containing 5-methyl-2-benzoxazolinones: synthesis, analgesic-anti-inflammatory and antimicrobial activities [Text] / U. Salgin-Gökşen, N. Gökhan-Kelekçi, O. Göktaş [et al.] // Bioorg. Med. Chem. – 2007. – Vol. 15, № 17. – P. 51.39
5. 3-Arylsulphonyl-5-arylamino-1,3,4-thiadiazol-2(3H)ones as Anti-inflammatory and Analgesic Agents [Text] / S. Schenone, O. Bruno, A. Ranise [et al.] // Bioorganic & Medicinal Chemistry. – 2001. – Vol. 9. – P. 2149–2153.212
6. Abdel-Wahab, B. Synthesis and antimicrobial evaluation of some 1,3-thiazole, 1,3,4-thiadiazole, 1,2,4-triazole, and 1,2,4-triazolo[3,4-b] [1,3,4]-thiadiazine derivatives including a 5-(benzofuran-2-yl)-1-phenylpyrazole moiety [Text] / B. Abdel-Waha, H. Abdel-Aziz, E. Ahmed // Monatsh Chem. – 2009. – Vol. 140. – P. 601–605.47

7. Almajan, G. Carbonic anhydrase inhibitors. Inhibition of the cytosolic and tumor-associated carbonic anhydrase isozymes I, II, and IX with a series of 1,3,4-thiadiazole- and 1,2,4-triazole-thiols [Text] / G. Almajan, A. Innocenti, L. Puccetti // Bioorg. Med. Chem. Lett. – 2005. – Vol. 15, № 9. – P. 52.62
8. Amir, M. Condensed bridgehead nitrogen heterocyclic system: synthesis and pharmacological activities of 1,2,4-triazolo-[3,4-b]-1,3,4-thiadiazole derivatives of ibuprofen and biphenyl-4-yloxy acetic acid [Text] / M. Amir, H. Kumar, S. Javed // Eur. J. Med. Chem. – 2008. – Vol. 43. – P. 2056-2066.32
9. Camoutsis, C. Sulfonamide-1,2,4-thiadiazole derivatives as antifungal and antibacterial agents: synthesis, biological evaluation, lipophilicity, and conformational studies [Text] / C. Camoutsis, A. Geronikaki, A. Ciric // Chem. Pharm. Bull (Tokyo). – 2010. – Vol. 58, № 2. – P.160-167.57
10. Pharmacological correction of intercept hemodynamics in acute kidney damage (part 1) / Shramenko K.K., Gorodnik G.A., Shano V.P., Kuznetsova I.V., Grigorenko A.P., Potapov V.V. // Research result: pharmacology and clinical pharmacology. – 2017. – Vol.3, №3. – P. 110-120. doi: 10.18413/2313-8971-2017-3-3-110-120
11. Pharmacological preconditioning by recombinant erythropoietin as the possibility of increasing the stability of tissue of the retina to reperfusion ischemia in experiment / A.S. Shabelnikova, A.A. Peresytkina, V.O. Gubareva, E.A. Levkova, A.A. Dolzhikov, S.B. Nikolaev, A.A. Stepchenko // Research result: pharmacology and clinical pharmacology. – 2016. – V.2, №1(2). – P. 25-29.
12. Tadalafil as an agent of pharmacological preconditioning in ischemic - reperfusion brain injury / Martynova O.V. // Research result: pharmacology and clinical pharmacology. – 2017. – Vol.3, №3. – P. 20-36. doi: 10.18413/2313-8971-2017-3-3-20-36.

**МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ИЗМЕНЕНИЙ НЕЙРОНОВ  
МОЗГА КРЫС ПРИ ЧЕТЫРЁХСОСУДИСТОЙ МОДЕЛИ  
ЦЕРЕБРАЛЬНОЙ ИШЕМИИ И ИХ КОРРЕКЦИЯ ТАДАЛАФИЛОМ  
В ЭКСПЕРИМЕНТЕ**

*Мартынова О.В., Мартынов М.А., Солгалова А.С., Анциферов О.В., Петренко А.А.*  
ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный  
исследовательский университет» (НИУ «БелГУ»), Белгород, РФ

**Актуальность.** Нарушения мозгового кровообращения различной этиологии являются одной из наиболее значимых нозологий и занимают второе место в структуре общей смертности. Разработка способов профилактики и лечения до настоящего времени является одной из актуальных проблем как клинической фармакологии, так и неврологии. Чтобы смоделировать в эксперименте тотальную ишемию головного мозга используют четырёхсосудистую модель ишемии головного мозга. Данный вариант патологии является одним из наиболее сложно выполнимых в техническом плане и позволяет получить тотальную ишемию мозга более, чем у 90% животных [1, 2,

3]. Оценку последствий ишемии головного мозга можно провести с помощью морфометрического изучения его срезов. Нейроны лобной доли, мозжечка и гиппокампа являются наиболее чувствительными к гипоксии и ишемии. Гиппокамп обеспечивает реализацию механизмов памяти, поведенческих реакций, выполняет функцию фиксации эмоционально значимых событий [4, 5, 6]. Функциональные, биохимические и морфологические признаки ишемии и повреждения нейронов фиксируются уже после 2-х минутной ишемии [7, 8].

**Цель исследования:** провести морфометрическое исследование нейронов коры лобной доли головного мозга и СА1 области гиппокампа крыс при моделировании тотальной ишемии ГМ( головного мозга) и при коррекции тадалафилом.

**Материалы и методы исследования.** Исследование выполнено на 30 половозрелых крысах-самцах линии Wistar массой 230-260 г. Экспериментальные животные были разделены на 3 группы: 1) контрольную (n=10), 2) группу с четырехсосудистой патологией (n=10), 3) группу с патологией и коррекцией тадалафилом (1 мг/кг, в/б), (n=10). Животные содержались в стандартных условиях вивария НИУ «БелГУ» со свободным доступом к еде и воде. Содержание животных и постановка эксперимента проводилась в соответствии с требованием приказов № 1179 МЗ СССР от 11.10.1983 г. и №267 РФ от 19.06.2003 г., а также международным правилам «Guide for the Care and of Laboratory Animals».

Крысам 2 группы была смоделирована тотальная четырехсосудистая ишемия головного мозга с ишемическим периодом 4 минуты [9]. За 60 минут до моделирования тотальной ишемии, внутрижелудочно вводили ингибитор фосфодиэстеразы-5, тадалафил, в дозе 1 мг/кг. Наркотизацию животных проводили препаратом «Золетил 100» 60 мг/мл и хлоралгидрат 150 мг/мл. Животных выводили из эксперимента через 72 часа с момента его начала, путем передозировки наркотических препаратов. Головной мозг извлекали из полости черепа и производили все стандартные гистологические манипуляции. У каждого животного производили 30 измерений каждого планиметрического и количественного показателя, с занесением данных в таблицу MS Excel и Statistica 10.0. Статистический анализ данных выполнен с помощью программного обеспечения Statistica 10.0.

**Результаты исследования.** При обзорной микроскопии у интактных животных, полученные нами результаты, соответствовали описаниям цитоархитектонических особенностей лобной доли и гиппокампа [4, 5]. Нейроны были преимущественно пирамидной, округлой или многоугольной формы, с крупными округлыми ядрами и мелкозернистой цитоплазмой. У многих нейронов базофильная субстанция цитоплазмы имела вид крупных глыбок, расположенных периферически. Область лобной доли характеризовалась низкой плотностью расположения, а область СА1 гиппокампа высокой плотностью, средних по размеру, нейронов. (таблица 1, 2). При четырехсосудистой модели ишемии отмечалась выраженная гиперхромия нейронов лобной доли с периваскулярным и перицеллюлярным отёком. Форма клеток была, преимущественно, многоугольной,

вытянутой, ядра во многих из них не определялись. В области СА1 гиппокампа наблюдалась дезорганизация нейрональных слоев, хроматолиз, набухание и пикнотические изменения ядер, двуядрышковые нейроны практически не определялись. При введении за час до моделирования четырехсосудистой патологии тадалафила в дозе 1 мг/кг, морфологические изменения нейронов носили, преимущественно, некробиотический характер. Количество погибших нейронов было значительно ниже, чем без коррекции тадалафилом. В гиппокампе нарушение стратификации слоев носили умеренный характер.

**Таблица 1.** Морфометрическая характеристика нейронов лобных долей головного мозга крыс ( $M \pm m$ ;  $n=30$ ).

Параметры	интактные	4х сосудистая ИГМ	иФДЭ-5+ИГМ
Max D	12,51±0,29	13,54±0,63#	8,57±0,35#
Min D	8,46±0,28	6,58±0,21*	5,62±1,51*
Периметр клетки	35,87±0,90	38,60±1,38*	23,83±4,46*
S клетки	83,33±3,25	75,45±3,62*	40,67±1,28*
Периметр ядра	21,98±0,89	23,58±0,65*	16,38±1,89*
S ядра	35,08±2,21	38,90±2,02*	20,56±0,39*
D Ядра	6,28±0,24	7,37±0,24*	5,64±0,11*
D Ядрышка	1,88±0,07	Гипохромные нейроны- (10%) 1,67±0,18 Гиперхромные-(90%) Двуядрышковые-	Гипохромные нейроны- (43,4%) 1,63±0,16 Гиперхромные-(43,4%) Двуядрышковые- (13,2%) 1,26±0,10

**Примечание:** \*-при ( $p < 0.05$ ), #- при ( $p > 0.05$ ). За контроль принимали гр. интактных животных. В группе «иФДЭ-5+ИГМ» - гр. крыс с четырехсосудистой ИГМ.

**Таблица 2.** Морфометрическая характеристика нейронов гиппокампа крыс ( $M \pm m$ ;  $n=30$ ).

Параметры	интактные	4х сосудистая ИГМ	иФДЭ-5+ИГМ
Max D	11,85±0,29	11,38±0,16#	8,49±0,21*
Min D	8,03±0,28	6,34±0,20*	5,70±0,78*
Периметр клетки	33,01±0,80	30,40±0,34*	24,30±2,30*
S клетки	68,90±2,63	57,71±1,76*	38,94±0,81*
Периметр ядра	22,66±0,72	20,86±0,47*	17,31±1,28*
S ядра	38,06±2,50	29,96±1,25*	20,98±0,26*
D Ядра	6,23±0,26	7,09±0,25*	5,56±0,07*
D Ядрышка	2,38±0,07	Гипохромные- Гиперхромные-(90%) Двуядрышковые-(10%)- 1,83±0,23	Гипохромные нейроны- Гиперхромные-(90%) Двуядрышковые-(10%)- 1,83±0,23

**Примечание:** \*-при ( $p < 0.05$ ), #- при ( $p > 0.05$ ). За контроль принимали гр. интактных животных. В группе «иФДЭ-5+ИГМ» - гр. крыс с четырехсосудистой ИГМ.

**Выводы.** При статистическом исследовании установлено, что ишемическое повреждение нейронов и лобной доли, и гиппокампа выражены в группе с четырёхсосудистой моделью ишемии мозга без коррекции тадалафилом. Достоверно



отличались минимальный диаметр, периметр и площадь нейронов, диаметр, периметр и площадь ядер ( $p < 0.05$ ). Количество двуядрышковых нейронов достоверно больше при коррекции тадалафилом ( $p < 0.05$ ), что отражает функциональное состояние нейронов, их большую активность и способность к регенеративным и репаративным процессам.

#### **Список литературы**

1. Экспериментальные модели ишемического повреждения головного мозга / Мартынова О.В. Покровский М.В., Гуреев В.В., Анциферов О.В., Мартынов М.А. // Научные ведомости БелГУ. Серия Медицина. Фармация. – 2014. – № 11 (182). – С. 123-126.

2. Effect of hypotension severity on hippo-campal CA1 neurons in a rat global Ischemia model / T.Sugawara, M. Kawase, A. Lewen, N. Noshita, Y. Gasche, M. Fujimura, P.H Chan. // Brain Res. – 2000. - № 877. – P.281-287.

3. Possible ways of pharmacological correction of ischemic damage to the liver with the agonist of peripheral imidazoline receptors C7070 / Dovgan A.P., Urojevskaya J.S., Khavansky A.V. // Research result: pharmacology and clinical pharmacology. – 2017. – Vol.3, №3. – P. 3-8. doi: 10.18413/2313-8971-2017-3-3-3-8

4. Морфологические изменения нейронов областей СА1 и СА3 гиппокампа крыс при хроническом иммобилизационном стрессе (морфометрическое исследование) / А.В. Тверской, А.А. Должиков, И.И. Бобынцев, А.А. Крюков, А.Е. Белых // Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». – 2014. - № 3. – С. 37-41.

5. CA1 neurons in the human hippocampus are critical for autobiographical memory, mental time travel, and auto-noetic consciousness / T. Bartsch, J. Döhring, A. Rohr, O. Jansen, G. Deuschl // PNAS. 2011. Vol. 108, N 42. P. 17562-17566.

6. Test system for evaluation of the influence of the biological activity of substances on the signal system of NF- $\kappa$ B: focus on the derivatives of 3-hydroxypyridine / Skachilova S.Y., Ragulina V.A., Kostina D.A., Burda Y.E. // Research result: pharmacology and clinical pharmacology. – 2017. – Vol. 3, №2. – P. 50-56. doi: 10.18413/2313-8971-2017-3-2-50-567.

7. Pharmacological efficacy of an inhibitor of arginase-2 KUD975 with L-NAME-induced endothelial dysfunction / K.V. Kudryavtsev, M.V. Korokin, O.S. Gudyrev // Research result: pharmacology and clinical pharmacology. – 2017. – Vol. 3, №1. – P. 10-17. DOI: 10.18413/2500-235X-2017-3-1-10-17

8. Clinical efficacy of a betablockers therapy in patients with chronic heart failure on the background of postinfarction cardiosclerosis / O.A. Osipova, V.F. Kulikovskii, K.G. Plaksina, E.A. Shabanov, E.V. Gosteva // Research result: pharmacology and clinical pharmacology. – 2017. – Vol. 3, №1 – P. 90-96. doi: 10.18413/2500-235X-2017-3-1-90-96.

9. Mitsuo Yamaguchi. One-Stage Anterior Approach for Four-Vessel Occlusion in Rat / Mitsuo Yamaguchi, John W. Calvert, Gen Kusaka and John H. Zhang. // Stroke. – 2005. – № 36. – P. 2212-2214.

## БИОХИМИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ В ДИАГНОСТИКЕ ТЯЖЕСТИ ИШЕМИИ ГОЛОВНОГО МОЗГА КРЫС

*Мартынова О.В., Мартынов М.А., Тимохина А.С., Бесхмельницына Е.А.*

ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет» (НИУ «БелГУ»), г. Белгород, Россия;

**Актуальность.** Общеизвестно, что инсульт является одной из основных причин смертности, инвалидизации и длительной нетрудоспособности населения. Более 80% инсультов ишемического генеза наступает вследствие острого нарушения кровоснабжения головного мозга. На данный момент рост числа данной патологии среди трудоспособного населения России является одним из самых острых вопросов отечественного здравоохранения [1].

В настоящее время большой интерес представляет лабораторная диагностика, которая включает в себя определение нейроспецифических белков. Эти белки представляют собой биоактивные молекулы, специфичные для нервных тканей и выполняющие функции, характерные для нервной системы. Определение уровня содержания нейроспецифических белков способствует ранней диагностике, ведь значимые изменения их концентрации часто происходят ранее, чем повреждения, которые можно обнаружить методами инструментальной диагностики. Что немаловажно - они позволяют производить оценку прогноза течения и исхода заболевания и осуществлять мониторинг лечения пациента.

**Цель исследования:** оценить церебропротективные свойства тадалафила (иФДЭ-5), «Глиатилина», совместного применения тадалафила и «Глиатилина» при моделировании тотальной ишемии головного мозга у крыс по уровню S100b и NSE.

**Материалы и методы исследования.** Исследование выполнено на 60 половозрелых самцах крыс линии «Wistar» 5–6-месячного возраста массой 180–210 г.

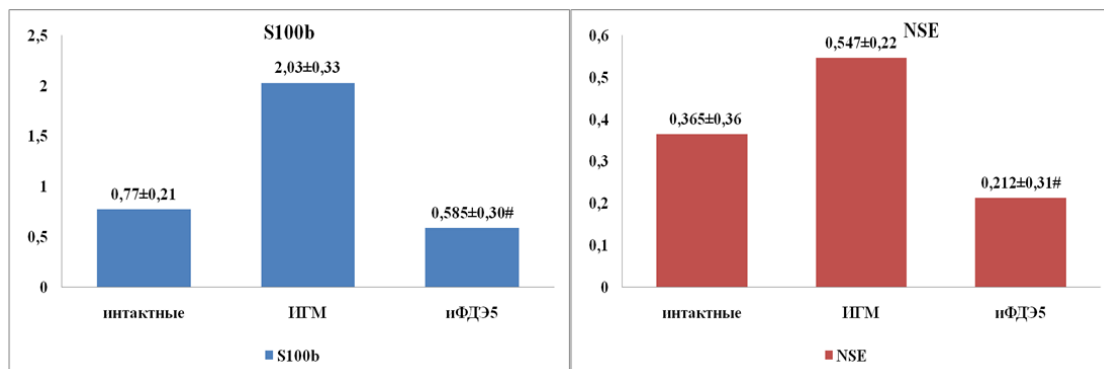
В эксперименте было выделено 4 группы крыс (n=10): 1) интактные, 2) с тотальной церебральной ишемией, 3) патология + за 60 минут тадалафил (1 мг/кг), 4) патология + за 30 минут «Глиатилин» (85,7 мг/кг); 5) патология + спустя 30 минут «Глиатилин» (85,7 мг/кг); 6) патология + за 60 минут тадалафил + спустя 30 минут «Глиатилин».

Наркотизацию животных в эксперименте выполняли с применением золетила 60 мг/кг и хлоралгидрата 150 мг/кг. Протокол исследования включал следующие этапы: моделирование ишемии головного мозга; оценку уровня электроэнцефалограммы животного; оценку неврологического дефицита на 1, 3, 7 и 14 сут после моделирования патологии [2, 3, 4].

Плазма животных исследовалась на два маркера повреждения головного мозга. Определялась их концентрация в сыворотке [5]. Для этого из вены крысы брали 5 мл крови. Образцы центрифугировали в течение 10 мин. при 2500 об/мин.

и отбирали полученную сыворотку. Концентрация исследуемого белка измерялась методом электрохемилюминесцентного иммуноанализа «EKLIA» при помощи тест - системы для количественного определения *in vitro* S100 (S100 A1B и S100 BB), NSE на анализаторе Cobas [6, 7].

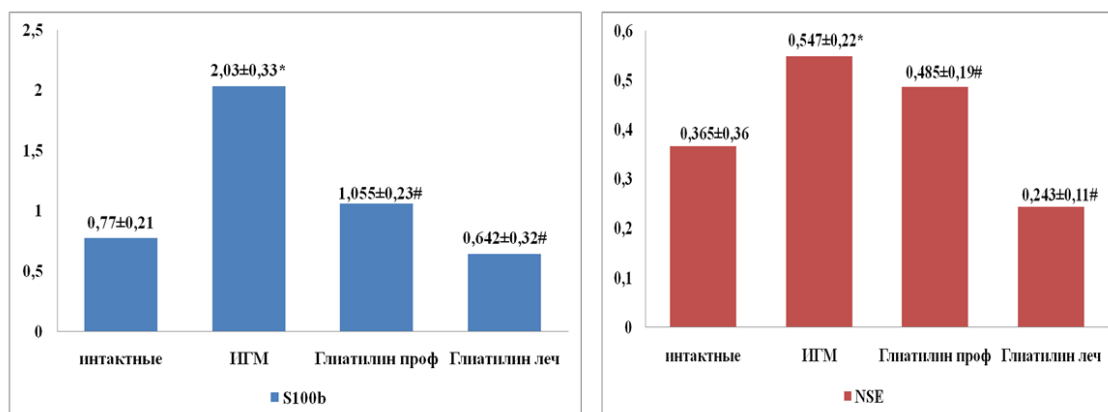
**Результаты исследования.** За контроль принимали данные полученные от интактных животных. При анализе уровня S100b и NSE у животных группы с ИГМ с предварительной коррекцией тадалафиллом наблюдали снижение концентрации маркеров повреждения ниже уровня контрольной группы (рисунок 1).



**Примечание** – \* –  $p < 0,05$ , # –  $p > 0,05$  по отношению к группе интактных крыс.

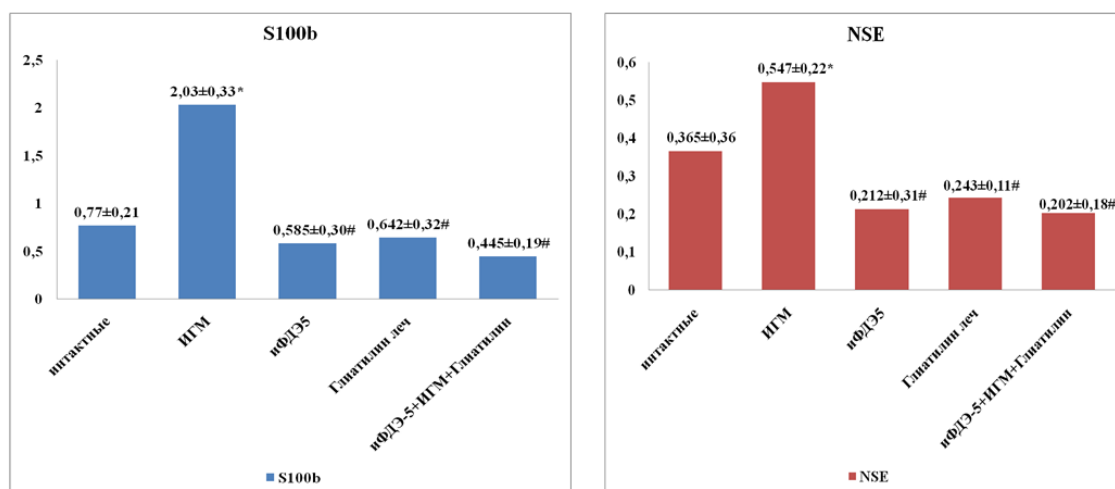
**Рисунок 1.** Влияние тадалафила на концентрацию маркеров повреждения головного мозга в плазме животных на 3-и сут (S100b-мкг/л; NSE- нг/мл) ( $M \pm m$ ;  $n = 10$ )

Уровень S100b и NSE у животных группы с профилактическим введением «Глиатилина» выше уровня контрольной группы. Уровень маркеров повреждения у группы крыс с лечебным введением препарата ниже, чем у контрольной группы (рисунок 2).



**Рисунок 2.** Влияние нейропротектора «Глиатилин» на концентрацию маркеров повреждения головного мозга в плазме животных на 3-и сут (S100b-мкг/л; NSE- нг/мл) ( $M \pm m$ ;  $n = 10$ )

При анализе уровня S100b и NSE у животных группы «иФДЭ-5+ИГМ+Глиатилин» наблюдали снижение концентрации маркеров повреждения ниже уровня интактных животных ( $p > 0,05$ ) (рисунок 3).



**Рисунок 3.** Влияние комбинации тадалафила (иФДЭ-5) и нейропротектора «Глиатилин» на концентрацию маркеров повреждения головного мозга в плазме животных на 3-и сут (S100b-мкг/л; NSE- нг/мл) ( $M \pm m$ ;  $n = 10$ )

**Выводы.** Определение биохимических маркеров повреждения нервной ткани дает качественное и количественное представление о степени тяжести патологии у животных и степени эффективности применяемых препаратов для коррекции данного состояния.

### Список литературы

1. Tadalafil as an agent of pharmacological preconditioning in ischemic - reperfusion brain injury / Martynova O.V. // Research result: pharmacology and clinical pharmacology. – 2017. – Vol.3, №3. – P. 20-36. doi: 10.18413/2313-8971-2017-3-3-20-36.
2. Pharmacokinetic studies of new antiparkinsonian drug Rapitalam / N.V. Avdeeva, A.L. Kulikov, M.V. Pokrovskii, T.V. Avtina // Research result: pharmacology and clinical pharmacology. – 2016. – Vol. 2, №4. – P. 3-8. doi: 10.18413/2500-235X-2016-2-4-3-8.
3. Endothelium and cardioprotective effects of HMG-Co-A-reductase in combination with L-arginine in endothelial dysfunction modeling / T.A. Denisyuk, G.A. Lazareva, V.Y. Provotorov, Shaposhnikov A.A. // Research result: pharmacology and clinical pharmacology. – 2016. – Vol. 2, №1(2). – P. 4-8.
4. Endothelio- and cardioprotective effects of vitamin B6 and folic acid in modelling methionine-induced hyperhomocysteinemia / V.Y. Provotorov, M.V. Korokin, M.V. Pokrovskii, S.V. Povetkin, G.A. Lazareva, A.A. Stepchenko, N.A. Bystrova // Research result: pharmacology and clinical pharmacology. – 2016. – V.2, №1(2). – P. 16-19.

5. Screening of synthetic phosphodiesterase-5 inhibitors in herbal dietary supplements using transmission-mode desorption electrospray and high-resolution mass spectrometry / P. Fryčák, L. Hartmanová, I. Lorencová [et al.] // J. Mass. Spectrom. – 2016. – Vol. 51, № 5. – P. 358-362.

6. A review of the S100 proteins in cancer / I. Salama, P. S. Malone, F. Mihaimed [et al.] // Eur. J. Surg. Oncol. – 2008. – Vol. 34, № 4. – P. 357-364.

7. Dassan, P. Criteria for a clinically informative serum biomarker in acute ischaemic stroke: a review of S100B [Text] / P. Dassan, G. Keir, M. M. Brown // Cerebrovasc. Dis. – 2009. – Vol. 27, № 3. – P. 295-302.

## **ИЗУЧЕНИЕ АССОЦИАЦИЙ ГАПЛОТИПОВ ГЕНОВ МАТРИКСНЫХ МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗ С РАЗВИТИЕМ ЭССЕНЦИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ**

*Москаленко М.И.*

ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», г. Белгород, РФ

**Актуальность.** Согласно данным Всемирной организации здравоохранения, сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), в числе которых эссенциальная гипертензия (ЭГ), являются главной причиной высокой смертности в развитых странах [1]. В связи с этим, в настоящее время активно изучаются основы этиологии и патогенеза ССЗ [2, 3, 4], а также возможности их фармакологической коррекции [5, 6, 7]. Так как 30-80% вклада в развитие сердечно-сосудистой патологии приходится на генетическую компоненту, перспективным направлением исследований является изучение гаплотипической структуры различных популяций, при этом особый интерес представляет население Центрального Черноземья России [8, 9].

**Цель исследования** – проанализировать вовлеченность гаплотипов генов-кандидатов в формирование эссенциальной гипертензии.

**Материалы и методы исследования.** В качестве материала для исследования были взяты образцы геномной ДНК, выделенной из венозной крови 939 больных с ЭГ и 466 индивидуумов, не имеющих гипертензии в анамнезе. Для исследования были выбраны 6 однонуклеотидных полиморфизмов генов матриксных металлопротеиназ (ММП) ввиду их важного функционального значения и вовлеченности в формирование эссенциальной гипертензии [10]. Генотипирование ДНК-маркеров проводили методом детекции TaqMan зондов по данным величин RFU каждого зонда на термоциклере CFX96 в режиме реального времени (real-timePCR). Анализ структуры неравновесия по сцеплению (LD) между парами SNP и построение гаплоглобов осуществляли с использованием программного обеспечения «Haploview 4.2» по алгоритму «Confidence intervals» ( $D' > 0,8$ ). Расчет частот гаплотипов и оценку их ассоциаций с ЭГ проводили методом логистического регрессионного анализа по EM-алгоритму в программе

Plink 1.0, в анализ включались гаплотипы с частотой >5%. После проведения пермутационного теста за статистически значимый уровень принимали  $p_{perm} < 0,05$ .

**Результаты исследования.** В результате проведенного исследования выявлено неравновесие по сцеплению между исследуемыми полиморфизмами: rs3025058 *MMP-3* и rs652438 *MMP12* (в группе больных с ЭГ  $D'=0,77$ , в группе контроля  $D'=0,64$ ), а также между rs1320632 *MMP-8* и rs11225395 *MMP-8* (в группе больных с ЭГ  $D'=0,64$ ). Однако при использовании алгоритма «Confidence intervals» и уровне  $D' > 0,8$  (Gabriel S.B. et al., 2002) гаплотических блоков в группе больных с эссенциальной гипертензией и в контрольной группе не установлено.

Проанализированы частоты гаплотипов по шести локусам матриксных металлопротеиназ, локализованным в 11 хромосоме, среди больных с ЭГ и в контрольной группе. Выявлены три гаплотипа, которые вовлечены в формирование эссенциальной гипертензии (таблица 1). Данные комбинации аллелей повышают риск развития эссенциальной гипертензии у их носителей ( $OR=1,35-4,58$ ). Следует отметить, что полиморфизмы rs11568818 *MMP-7* и rs1320632 *MMP-8* входят в состав всех выявленных гаплотипов, что может объясняться значительным регуляторным потенциалом и функциональным значением данных локусов [10].

**Таблица 1.** Ассоциации гаплотипов полиморфных локусов матриксных металлопротеиназ с эссенциальной гипертензией

Гаплогруппа	Полиморфизмы					Частота гаплотипа		OR	$P_{perm}$
	rs11568818 <i>MMP-7</i>	rs1320632 <i>MMP-8</i>	rs11225395 <i>MMP-8</i>	rs1799750 <i>MMP-1</i>	rs3025058 <i>MMP-3</i>	Больные с ЭГ (n=939)	Контр. группа (n=466)		
H1	A	A				0,55	0,50	1,35	0,02
H2	A	A	C	1G		0,15	0,12	2,66	0,003
H3	A	A	C	1G	6A	0,07	0,05	4,58	0,01

получено методом логистического регрессионного анализа с коррекцией на индекс массы тела, дислипидемию, курение, низкую физическую активность, редкое употребление свежих овощей и фруктов, предпочтение к жирной пище; OR – отношение шансов

**Выводы.** Гаплотипы, включающие полиморфизмы rs11568818 *MMP-7*, rs1320632 *MMP-8*, rs11225395 *MMP-8*, rs1799750 *MMP-1* и rs3025058 *MMP-3* ассоциированы с повышенным риском с развитием эссенциальной гипертензии у населения Центрального Черноземья России.

### Список литературы

1. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension / G. Mancia, R. Fagard, K. Narkiewicz, J. Redon, A. Zanchetti, M. Böhm, T. Christiaens, R. Cifkova // *J. Hypertension*. – 2013. – № 31 (7). – P. 1281-1357. DOI: 10.1097/01.hjh.0000431740.32696.cc.
2. Ward, A.M. Home measurement of blood pressure and cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis of prospective studies / A.M. Ward, O. Takahashi, R. Stevens // *J Hypertension*. – 2012. – №30. – P. 449–456. DOI: 10.1097/HJH.0b013e32834e4aed.
3. Пивоваров, А.В. Взаимосвязь инсулиноподобного фактора роста – 1 и показателей углеводного обмена у больных с артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2 типа / А.В. Пивоваров // *Научный результат. Медицина и Фармация*. – 2017. – Т.3, №1. – С. 8-14. DOI: 10.18413/2313-8955-2017-3-1-8-14
4. Лопина, Н.А. Значение толщины комплекса интима-медиа сонных артерий в прогнозировании атеросклеротического поражения коронарных сосудов / Н.А. Лопина, Л.В. Журавлёва // *Научный результат. Медицина и Фармация*. – 2017. – Т.3, №3. – С. 41-50. DOI: 10.18413/2313-8955-2017-3-3-41-50.
5. Денисюк, Т.А. Эндотелио-и кардиопротективное действие ингибиторов ГМГ-Ко-А-редуктазы при эндотоксин-индуцированной эндотелиальной дисфункции / Т.А. Денисюк // *Научный результат. Медицина и Фармация*. – 2015. – Т.1, №4. – С. 56-61. DOI: 10.18413/2313-8955-2015-1-4-56-61.
6. Медикаментозная коррекция иммунных нарушений у больных с хронической сердечной недостаточностью при ишемической болезни сердца / А.А. Ярош, О.А. Осипова, А.С. Клеткина, В.Ф. Куликовский, О.М. Драпкина, П.Г. Осипов, К.Г. Плаксина // *Научный результат. Медицина и Фармация*. – 2015. – Т.1, №4 (6). – С. 19-24. DOI: 10.18413/2313-8955-2015-1-4-19-24.
7. Масленников, А.А. Влияние Спиолто респимат на легочную гипертензию у больных хронической обструктивной болезнью легких / Н.И. Оболонкова, А.А. Масленников // *Научный результат. Медицина и фармация*. – 2017. – Т.3, №2. – С. 3-8. DOI: 10.18413/2313-8955-2017-3-2-3-8.
8. Роль полиморфизмов генов глутаматцистеинлигазы в развитии сахарного диабета 2 типа у жителей Курской области / Ю.Э. Азарова, Е.Ю. Клесова, А.И. Конопля, А.В. Полоников // *Научный результат. Медицина и фармация*. – 2018. – Т.4, №1. – С. 39-52. DOI: 10.18413/2313-8955-2018-4-1-39-52.
9. Рудых, Н.А. Генетические соотношения русских и украинских популяций Белгородской области / Н.А. Рудых, С.С. Сиротина // *Научный результат. Медицина и Фармация*. – 2015. – Т.4, №3. – С. 72-79. DOI: 10.18413/2313-8955-2015-1-3-72-79.
10. Москаленко, М.И. Вовлеченность генов матриксных металлопротеиназ в формирование артериальной гипертензии и ее осложнений (обзор) / М.И. Москаленко // *Научный результат. Медицина и фармация*. – 2018. – Т.4, №1. – С. 53-69. DOI: 10.18413/2313-8955-2018-4-1-53-69.

# ИЗУЧЕНИЕ ОСНОВНЫХ ПРИНЦИПОВ ОЦЕНКИ КОЛИЧЕСТВЕННОГО СОДЕРЖАНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ ПОСЛЕ ПРОЦЕССА НАСЫЩЕНИЯ МЯГКИХ КОНТАКТНЫХ ЛИНЗ С ПРИМЕНЕНИЕМ МЕТОДА УФ-СПЕКТРОФОТОМЕТРИИ

*Наплеков Д.К.*

ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», г. Белгород, РФ

**Актуальность.** Стабильный рост числа пациентов с различными офтальмологическими заболеваниями и высокая вероятность развития осложнений после современной инструментальной терапии объясняет постоянный поиск новых методов не инвазивной терапии зрительного аппарата [1,2]. В настоящее время медикаментозное лечение глазных заболеваний подразумевает применение глазных капель, которые обладают рядом недостатков, среди которых ведущим является «вымывание» лекарственного вещества при инстилляциях [5]. Одной из альтернатив является применение полимерных материалов в качестве средства доставки лекарственных веществ, чем в офтальмологической практике являются мягкие контактные линзы (МКЛ) [3, 4]. Известно, что такие заболевания как катаракта и глаукома наиболее часто развиваются на фоне миопии различной степени тяжести. В этой связи изучение методов оценки способности МКЛ поглощать и высвобождать лекарственные вещества является актуальным.

**Цель исследования** – Изучение основных принципов оценки количественного содержания лекарственных веществ после процесса насыщения-высвобождения мягких контактных линз с применением метода УФ-спектрофотометрии.

**Материалы и методы исследования.** В основе исследования лежит измерение концентрации раствора через определенные интервалы времени [9]. Необходимые для исследования числовые значения получены при помощи спектрофотометра СФ-104. Математическая оценка процесса насыщения осуществлялась по разности концентраций изначального и полученного раствора [6].

**Результаты исследования.** На первом этапе исследования необходимо установить концентрацию раствора, из которого мягкая контактная линза будет поглощать лекарственное вещество. Для этого осуществляют пробоподготовку и измеряют концентрацию в мг по закону Бугера-Ламберта-Бера [7]:

$$C_0 = \frac{W \times D_0 \times 10}{E_{1\text{см}}^{1\%} \times l} \quad (1)$$

где:

$C_0$  – начальная концентрация ЛВ в ЛФ, %;

$W$  – степень разбавления;

$D_0$  – оптическая плотность начального раствора;



$E_{1\text{см}}^{1\%}$  – удельный коэффициент поглощения;  
l – длина поглощающего слоя, см.

На следующем этапе исследования в 5 контейнеров, с 3 мл раствора офтальмологического ЛВ, помещают по 1 мягкой контактной линзе [8]. Каждые 2 часа из одного контейнера изымают линзу, измеряют оптическую плотность полученного раствора и рассчитывают концентрацию так же, как и по формуле 1. При этом полученные в ходе эксперимента данные должны удовлетворять следующему равенству [10]:

$$D_0 > D_1 \geq D_2 \geq D_3 \geq D_4 \geq D_5$$

Массу поглощенного лекарственного вещества ( $m_{\text{srp}}$ ) из 3 мл изначального раствора рассчитывают по формуле 2:

$$m_{\text{srp}} = (C_0 - C_n) \times 3 \quad (2),$$

где:

$C_n$  – концентрация раствора ЛВ в растворе после n часов насыщения, мг;

3 – коэффициент пересчета на 3 мл раствора.

**Выводы.** Изучены принципы поэтапной оценки процесса насыщения мягких контактных линз раствором лекарственного вещества с применением метода УФ-спектрофотометрии. Установлено, что рациональным является расчет количества поглощенного вещества по разности концентраций между начальным и полученным раствором с пересчетом на объем начального раствора. Описанный в исследовании метод может использоваться при создании офтальмологических терапевтических систем на основе мягких контактных линз.

#### Список литературы

1. Жилиякова, Е.Т. Применение различных загустителей-пролонгаторов марок коллидона в фармацевтической технологии / Е.Т. Жилиякова, А.В. Агарина, М.Ю. Новикова, Л.Л. Иванова // Научный результат. Медицина и Фармация. – 2016. – Т.2, №4. – С. 95-100. DOI: 10.18413/2313-8955-2016-2-4-95-100.
2. Жилиякова, Е.Т., Изучение биофармацевтических свойств нановолокон для лечения вирусных конъюнктивитов / Е.Т. Жилиякова, А.В. Баскакова, Г.В. Васильев // Научный результат. Медицина и фармация. – 2016. – Т.2, №4. – С. 108-114. DOI: 10.18413/2313-8955-2016-2-4-108-114
3. Кузьмичева, О.А. Обоснование и разработка состава гранулированной лекарственной формы для профилактики атеросклероза и неалкогольного стеатогепатоза / О.А. Кузьмичева, Е.Т. Жилиякова, О.О. З.Е. Цветкова, Г.В. Васильев // Научный результат. Медицина и фармация. – 2016. – Т.2, №4. – С. 37-42. DOI: 10.18413/2313-8955-2016-2-4-37-42
4. Жилиякова, Е.Т. Разработка состава и технологии гранул с адсорбционным действием / Е.Т. Жилиякова, О.Ю. Новиков, А.Ю. Малютина, А.В.

Бондарев // Научный результат. Медицина и фармация. – 2016. – Т.4, №4. – С. 101-107. DOI: 10.18413/2313-8955-2016-2-4-101-107

5. Малютина, А.Ю. К вопросу расширения возможностей аналитического оборудования / А.Ю. Малютина, М.Ю. Новикова, Г.В. Васильев, Е.Т. Жилиякова, О.О. Новиков, Д.И. Писарев // Научный результат. Медицина и фармация. – 2016. – Т.2, №4. – С. 84-88. DOI: 10.18413/2313-8955-2016-2-4-84-88

6. Жилиякова, Е.Т. Результаты сравнительного исследования фармакологической активности субмикроструктурированной субстанции лоратадина / Е.Т. Жилиякова, О.О. Новиков, Н.Н. Сабельникова, Н.А. Писарева, В.И. Кочкаров // Научный результат. Медицина и фармация. – 2015. – Т.1, №3. – С. 159-163. DOI: 10.18413/2313-8955-2015-1-3-159-163

7. Малютина, А.Ю. К проблеме профилактики и лечения инфекционных заболеваний глаз / А.Ю. Малютина, М.Ю. Новикова, Е.Т. Жилиякова, О.О. Новиков, З.Е. Цветкова // Научный результат. Медицина и фармация. – 2016. – Т.2, №3. – С. 70-77. DOI: 10.18413/2313-8955-2016-2-3-70-77

8. Трифонов, Б.В. Перспективы развития натуроцветики / Б.В. Трифонов, М.Ю. Новикова, Е.Т. Жилиякова, О.О. Новиков, Д.И. Писарев, И.В. Корниенко // Научный результат. Медицина и фармация. – 2015. – Т.1, №4. – С. 97-101. DOI: 10.18413/2313-8955-2015-1-4-97-101

9. Новикова, М.Ю. Анализ рынка фармацевтических препаратов для лечения вирусных конъюнктивитов / М.Ю. Новикова, А.В. Баскакова, Е.Т. Жилиякова, О.О. Новиков // Научный результат. Медицина и фармация. – 2016. – Т.2, №4. – С. 78-83. DOI: 10.18413/2313-8955-2016-2-4-78-83

10. Жилиякова, Е.Т. Применение принципа подобия при разработке составов лекарственных средств с использованием лекарственного растительного сырья / Е.Т. Жилиякова, О.О. Новиков, К.С. Кривцова // Научный результат. Медицина и фармация. – 2016. – Т.2, №3. – С. 49-55. DOI: 10.18413/2313-8955-2016-2-3-49-55

## **ОПЫТ МОДЕЛИРОВАНИЯ МОЗГОВОГО ИНСУЛЬТА ПУТЕМ ОККЛЮЗИИ СРЕДНЕЙ МОЗГОВОЙ АРТЕРИИ**

*Нестерова Н.И., Нестеров А.В., Солдатов В.О., Калита Е.В.*

ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», г. Белгород, РФ

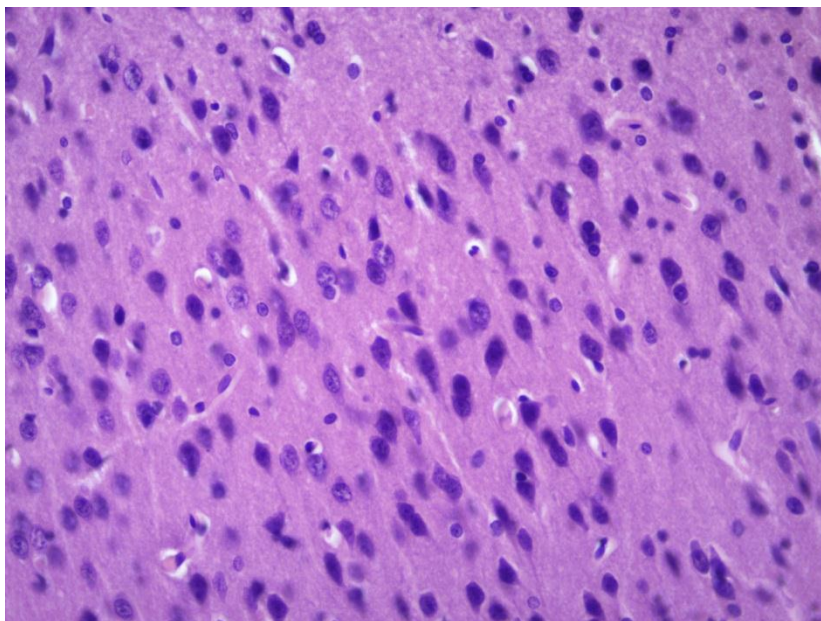
**Введение.** Высокий процент смертности и инвалидизации при острых нарушениях мозгового кровообращения диктует необходимость совершенствования подходов к профилактике и лечению данной нозологической группы. Благодаря достижениям современной фармакологии разработан широкий спектр соединений потенциально эффективных при гипоксической кондиции головного мозга, которые реализуют свой церебропротекторный эффект непосредственно [1, 2] или косвенно, путем улучшения функционального

состояния сосудистой стенки [3, 4, 5, 6]. Однако, оценка их эффективности ограничена отсутствием общепринятых легковоспроизводимых экспериментальных моделей ишемического инсульта. В этой связи, разработка и совершенствование подходов к моделированию цереброваскулярной патологии является актуальной проблемой экспериментальной медицины.

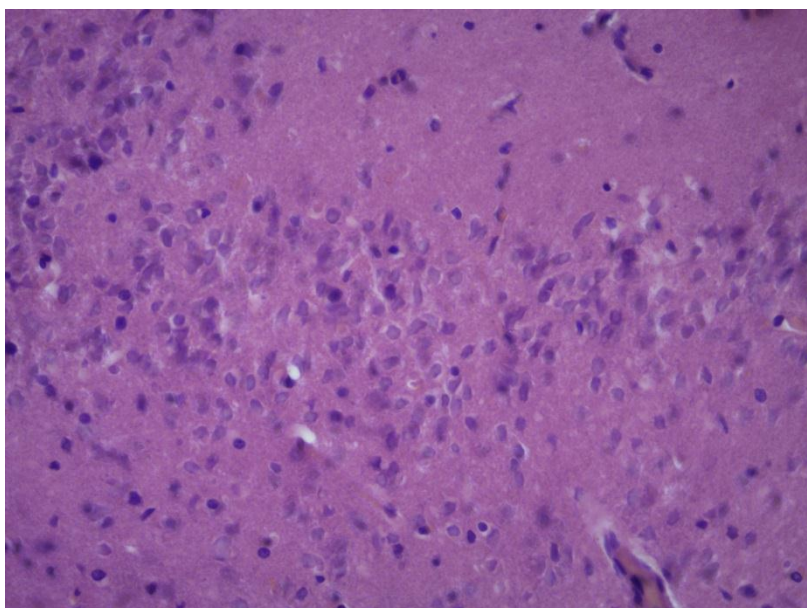
**Материалы и методы исследования.** Исследование было выполнено на 35 самцах крыс линии Wistar массой 200-220 г. Все манипуляции с животными проводили с соблюдением «Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых для эксперимента или в иных научных целях». В качестве средства для наркоза использовался 30% раствор хлоралгидрата (300 мг/кг). Для воспроизведения разных подходов к моделированию окклюзии средней мозговой артерии использовались филаменты из материала «полисорб» калибров 3/0, 4/0, 5/0 и 6/0. Животные были разделены на 5 равных групп: **I** – интактные; **II** - окклюзия левой средней мозговой артерии (ЛСМА) посредством введения филамента диаметром 3/0 через среднюю треть левой общей сонной артерии (ЛОСА); **III** - окклюзия ЛСМА посредством введения филамента диаметром 4/0 через среднюю треть ЛОСА; **IV** - окклюзия ЛСМА посредством введения филамента диаметром 5/0 через среднюю треть ЛОСА; **V** - окклюзия ЛСМА посредством введения филамента диаметром 6/0 через среднюю треть ЛОСА. В течение 7 дней после моделирования фокального инфаркта головного мозга проводили ежедневный скрининг общего состояния и неврологического статуса животных. На восьмой день выполняли эвтаназию животного с оценкой макроскопической картины головного мозга и последующим забором материала для гистологического исследования. Процент пораженной ткани определяли с помощью выполнения продольного среза и фотофиксации с последующим пиксельным анализом (Adobe Photoshop CS5) и расчетом отношения площади пораженной ткани к общей площади среза.

**Результаты исследования.** Клиническое состояние опытных животных на протяжении периода наблюдения резко отличалось от интактной группы. Примерно у 65% животных с моделированием окклюзии ЛСМА обращало на себя внимание наличие признаков одностороннего пареза, снижение потребления пищи и корма, гиподинамия и побледнение сетчатки левого глаза. Макроскопическая оценка картины головного мозга показала, что наиболее выраженные изменения, имеющиеся у всех 7 животных и проявляющиеся множественными геморрагиями в левой гемисфере, наблюдались в IV группе. В группе V выраженные изменения наблюдались у 5 животных из 7, а в группах II и III – у 4 из 7. Площадь макроскопически пораженной ткани составила: в группе I – 0%, в группе II -  $31,4 \pm 5,2\%$ , в группе III –  $33,1 \pm 7,4\%$ , в группе IV –  $38,2 \pm 4,3\%$ , в группе V –  $27,5 \pm 4,1\%$ .

Гистологическое исследование также показало, что наиболее выраженные морфологические признаки повреждений головного мозга наблюдаются в группе III (рис. 1, 2)



**Рисунок 1.** Морфологическая картина левой гемисферы головного мозга интактной крысы.



**Рисунок 2.** Морфологическая картина левой гемисферы головного мозга крысы на 8 день после окклюзии левой средней мозговой артерии с использованием филамента «полисорб» 5/0.

**Выводы.** Таким образом, описанная экспериментальная модель острого нарушения головного мозга по ишемическому типу подтвердила свою актуальность. Применение филамента калибра 5/0 продемонстрировало наиболее удовлетворительные результаты и может быть рекомендовано для изучения церебропротекторной активности интересующих фармакологических соединений на данной модели. По-видимому, данный диаметр обладает наиболее

подходящими физико-механическими свойствами, которые позволяют ему проходить по бассейну внутренней сонной артерии, не травмируя его и в тоже время эффективно препятствуя току крови.

#### **Список литературы**

1. N-alkenylimidazole metal complex derivatives as effective agents for the hypoxic conditions / S.A. Shakhmardanova, P.A. Galenko-Yaroshevsky // Research result: pharmacology and clinical pharmacology. – 2017. – Vol. 3, №1 – P. 49-72. doi: 10.18413/2500-235X-2017-3-1-49-72.
2. Tadalafil as an agent of pharmacological preconditioning in ischemic - reperfusion brain injury / Martynova O.V. // Research result: pharmacology and clinical pharmacology. – 2017. – Vol.3, №3. – P. 20-36. doi: 10.18413/2313-8971-2017-3-3-20-36.
3. Endothelium and cardioprotective effects of HMG-Co-A-reductase in combination with L-arginine in endothelial dysfunction modeling / T.A. Denisyuk, G.A. Lazareva, V.Y. Provotorov, Shaposhnikov A.A. // Research result: pharmacology and clinical pharmacology. – 2016. – Vol. 2, №1(2). – P. 4-8.
4. Yakushev, V.I. Cardiovascular effects of an arginase II selective inhibitor / V.I. Yakushev, M.V. Pokrovskii // Research result: pharmacology and clinical pharmacology. – 2016. – Vol. 2, №3. – P. 28-46. doi: 10.18413/2500-235X -2016-2-3-28-45
5. Correction of retinal angiopathy of hypertensive type by minoxidil, sildenafil in experiment / A.A. Peresyupkina, V.O. Gubareva, E.A. Levkova, A.S. Shabelnikova // Research result: pharmacology and clinical pharmacology. – 2016. – Vol.2, №4. – P. 34-44. doi: 10.18413/2500-235X-2016-2-4-34-44
6. Use of L-arginine immobilised on activated carbon for pharmacological correction of endothelial disfunction / E.A. Shakhno, T.A. Savitskaya, T.G. Pokrovskaya, V.I. Yakushev, M.V. Pokrovskii, D.D. Grinshpan // Research result: pharmacology and clinical pharmacology. – 2016. – Vol.2, №1 (2). – P. 30-35.

#### **АНАЛИЗ ДИНАМИКИ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ ВОЗБУДИТЕЛЕЙ, ВЫДЕЛЯЕМЫХ У ПАЦИЕНТОВ С МОЧЕКАМЕННОЙ БОЛЕЗНЬЮ, НАХОДЯЩИХСЯ НА ЛЕЧЕНИИ В СТАЦИОНАРЕ Г. БЕЛГОРОДА В 2015–2016 ГГ.**

*Нетребенко А.С., Абрамова В.М., Чеботарева А.А., Головушкина Г.В.*

Белгородский государственный национальный исследовательский университет, г.  
Белгород, РФ

Мочекаменная болезнь – патология обмена веществ, вызванная различными эндогенными и/или экзогенными причинами, имеет наследственный характер и определяется наличием одного или нескольких камней органов мочевыделительной системы [1]. Заболеваемость МКБ в России составляет около 38,2% всей урологической патологии [2]. Примерно в 4 из 5 случаев данное заболевание сопровождается развитием хронического пиелонефрита [3], наиболее

часто встречаемыми возбудителями которого являются бактерии семейства *Enterobacteriaceae*, а именно, *Escherichia coli*, *Proteus spp.*, *Klebsiella spp.*

При относительно хорошей изученности особенностей микроорганизмов важным является то, что наблюдается быстрый рост резистентности возбудителей к антибактериальным препаратам, что приводит к неэффективности применяемых антибактериальных препаратов [4, 5, 6, 7] и необходимости изучения чувствительности выделяемых возбудителей к антибактериальным средствам.

**Целью исследования** явилось изучение структуры возбудителей калькулезного пиелонефрита и чувствительности к антибиотикам у пациентов, находившихся на стационарном лечении в отделении урологии Белгородской областной клинической больницы Святителя Иоасафа в период с января 2015 г. по декабрь 2016 г.

**Материалы и методы.** Было проведено ретроспективное фармакоэпидемиологическое исследование историй болезни совершеннолетних пациентов обоего пола, страдающих мочекаменной болезнью в сочетании с калькулезным пиелонефритом, с выделением возбудителя в диагностически значимом титре согласно рекомендациям Российской ассоциации урологов.

Стандартное клиническое обследование состояло из бактериологического исследования мочи и ультразвукового исследования почек. Клиническим материалом для исследования являлась средняя порция утренней мочи.

Проводилась идентификация штаммов микроорганизмов, выделенных по результатам исследования мочи больных калькулезным пиелонефритом. Чувствительность микроорганизмов определялась диско-диффузионным методом. Результаты оценивали согласно критериям EUCAST. Расчеты были проведены на базе прикладного пакета статистических программ «Statistica 12.0».

**Результаты исследования.** В рамках исследования было проанализировано 254 историй болезни пациентов, находившихся на лечении в период с января 2015 г. по декабрь 2016 г. Выявлено, что основными возбудителями стали: *E. coli* в 34,7% случаев и 45,7% случаев; *Klebsiella spp.* в 8,6% и 19% случаев; *Proteus spp.* в 11% и 12,4% случаев; *Pseudomonas aeruginosa* в 5% и 7,6 % случаев; *Enterobacter spp.* в 20,3% и 9,52% случаев в 2015 г. и 2016 г. соответственно.

При изучении антибиотикорезистентности выделенных штаммов *E. coli* зарегистрирована высокая чувствительность к амикацину 87,5% и 89,6% штаммов; гентамицин был менее активен, чувствительность к нему отмечена в 71% и 73 % случаев в 2015 г. и 2016 г. соответственно. Выявлена 100% чувствительность к карбапенемам. Активность цефалоспоринов составила 54,2% случаев и 47,9% случаев в 2015 г. и 2016 г. соответственно. Низкая чувствительность выделенных штаммов отмечена к ампициллину и защищенным аминопенициллинам. Выявлена низкая активность фторхинолонов: 33,3% и 45,7% штаммов чувствительны к ципрофлоксацину в 2015 г. и 2016 г., фосфомицин показал высокую активность: 79,2% и 87,5% в 2015 г. и 2016 г. соответственно.

Выделенные штаммы *Klebsiella* spp. были чувствительны к амикацину в 86% и 73,6% случаев, а к гентамицину лишь в 43% и 26,3% в 2015 г. и 2016 г. Выявлена 100% резистентность изученных штаммов *Klebsiella* spp. к ампициллину, амоксициллин/клавуланату. Цефалоспорины были активны по отношению к 28,5% и 21,1% штаммов *Klebsiella* spp в 2015 г. и 2016 г. соответственно. Все проанализированные штаммы *Klebsiella* spp. показали свою чувствительность к карбапенемам. Выявлена низкая чувствительность к фторхинолонам: 28,5% и 10,5% штаммов чувствительны к ципрофлоксацину в 2015 г. и 2016 г. соответственно. Фосфомицин был активен по отношению к 71,3% и 63,2% штаммам в 2015 г. и 2016 г. соответственно.

У выделенных штаммов *Enterobacter* spp. выявлена более высокая чувствительность к амикацину (83,3% и 70% случаев) в сравнении с гентамицином (28,5% и 30% случаев) в 2015 г. и 2016 г. Карбапенемы были активны в 100% случаев. Цефалоспорины показали низкую чувствительность: 21,4% и 20% штаммов в 2015 г. и 2016 г. соответственно. Все выделенные штаммы *Enterobacter* spp. были резистентны к ампициллину, амоксициллину/клавуланату, ципрофлоксацину. Чувствительность к фосфомицину составила 83,3% и 70% изученных штаммов в 2015 г. и 2016 г.

**Выводы.** Проведя анализ данных, полученных за период 2015-2016 гг., было выявлено, что основными возбудителями калькулезного пиелонефрита у пациентов отделения урологии БОКБ являются представители семейства *Enterobacteriaceae*: *E. coli* в 34,8% случаев и 45,7% случаев; *Klebsiella* spp. в 8,7% случаев и 19% случаев; *Enterobacter* spp. в 20,3% случаев и 9,52% случаев в 2015 г. и 2016 г. соответственно.

Проанализировав чувствительность выделенных штаммов *E. coli*, *Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp. к ряду групп антибактериальных средств выявлено, что для лечения обострения калькулезного пиелонефрита возможно применение карбапенемов, амикацина, фосфомицина, цефоперазона/сульбактама.

#### **Список литературы**

1. Урология. / Учебник под редакцией академика РАМН Н.А. Лопаткина. / Москва, «ГЭОТАР-Медиа», 2013г. – С. 398.
2. Практическая урология. / Руководство для врачей. П.В. Глыбочко, Ю.Г. Аляев. / Москва, «Медфорум», 2012г. – С. 127.
3. Современное состояние антибиотикорезистентности возбудителей внебольничных инфекций мочевых путей в России: результаты исследования «ДАРМИС» (2010–2011) / И.С. Палагин, М.В. Сухорукова, А.В. Дехнич [и др.] // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2012. – Т. 14., № 4. – С. 280-302.
4. The choice of antimicrobial therapy among physicians in the treatment of gestational pyelonephritis / N.A. Chuhareva, R.A. Bontsevich, K.V. Shchurovskaya, D.S. Denisova // Research result: pharmacology and clinical pharmacology. – 2016. – Vol. 2, No 3 (2016). – P. 46-50

5. Approaches to antibiotic therapy in patients with calculous pyelonephritis, undergoing in-patient treatment in the department of urology / N.G. Filippenko, T.N. Malorodova, T.G. Pokrovskaya, S.A. Batishchev, T.I. Kulchenkova, V.P. Lihodedova, J.S. Urojevskaya // Research result: pharmacology and clinical pharmacology. – 2017. – Vol. 3, No 1 – P. 73-78.

6. Analysis of structure and antimicrobial resistance pathogens in patients with acute necrotizing pancreatitis / Malorodova T.N., Pokrovskaya T.G., Urojevskaya J.S. [et al.] // International Journal of Pharmacy and Technology. – 2016. – Vol. 8, No 3 – P. 15170-15174.

7. Likhikh D.G., Lazareva G.A. Efficacy and safety of pharmacological treatment of the with clinically apparent bacteriuria and asymptomatic bacteriuria in the pregnant women / D.G. Likhikh, G.A. Lazareva // Research result: pharmacology and clinical pharmacology. – 2017. – Т. 3, №1. – 2017. – С. 79-89.

## **ОЦЕНКА СВЯЗЕЙ ГЕНОВ ХЕМОКИНОВ С ХАРАКТЕРОМ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ ХРОНИЧЕСКОГО ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТА**

*Новакова О.Н., Некипелова Е.В., Юшина И.А.*

ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», г. Белгород, РФ

**Актуальность.** Проблема изучения генетических механизмов предрасположения к мультифакториальным заболеваниям (МФЗ) остается пока что одной из наименее разработанных в генетике человека. Но несмотря на обилие высокоразрешающих методов анализа ДНК, появившихся в последние десятилетия, открытым остаётся вопрос понимания генетических механизмов мультифакториальных заболеваний. МФЗ – заболевания, возникающие при сочетанном воздействии на организм генетических факторов (наследственного предрасположения) и факторов внешней среды. К МФЗ относится самая большая группа болезней - язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, бронхиальная астма, сахарный диабет, шизофрения, эпилепсия, почечные патологии и другие [1, 3-4, 6-7, 9-10, 12-14]. В нефрологии хроническую болезнь почек [10], в том числе и хронический гломерулонефрит, принято также считать МФЗ. Хронический гломерулонефрит (ХГН) рассматривают как иммуно-опосредованное заболевание почек с диффузным пролиферативно-экссудативным поражением клубочкового аппарата почек, обусловленным дисбалансом регуляторных механизмов иммунокомпетентных клеток и клеток почечного клубочка с вовлечением в патологический процесс других компонентов почечной ткани [2].

Разнообразие клинических проявлений ХГН, существенные различия в скорости снижения почечной функции при одинаковой выраженности факторов риска позволяет обсуждать значение генетической компоненты в формировании предрасположенности к данному заболеванию. Согласно базе данных GeneCards, 1172 гена ассоциированы с различными фенотипами ХГН. Тем не менее, эта



информация не дает полного представления о функциональной значимости обнаруженных полиморфизмов генов и их вклада в формирование данной патологии [8].

Согласно современным литературным данным, среди генов-кандидатов ХГН особо выделяют хемокины, которые играют важную роль в патогенезе ХГН. Хемокины способны контролировать миграцию различных видов лейкоцитов, имеющих к ним рецепторы из кровяного русла в ткани, очаги воспаления, аутоиммунного процесса, участвуют в активации и дифференциации лейкоцитов, ангиогенезе, фиброгенезе [11]. Однако данные о возможном вкладе генов хемокинов в развитие ХГН очень малочисленны и фрагментарны [8].

**Цель исследования** – оценка роли полиморфных локусов хемокинов (rs1719153, rs4512021, rs2107538, rs2857657, rs1801157) в прогрессировании хронического гломерулонефрита.

**Материалы и методы исследования.** На основе письменного информированного согласия в исследование включено 700 человек (238 больных ХГН и 462 индивидуума контрольной группы). В выборки больных и контроля включались русские жители Центрального Черноземья России, которые не имели родственных связей между собой. Пациенты относились к соответствующей группе больных после установления диагноза заболевания, подтверждённого клиническими и лабораторно-инструментальными методами обследования на базе отделения нефрологии Белгородской областной клинической больницы Святителя Иоасафа.

Материалом для исследования послужила венозная кровь в объеме 8-9 мл, взятая из локтевой вены пробанда. Выделение геномной ДНК из периферической крови проводили стандартным методом фенол-хлороформной экстракции [5]. Анализ исследуемых локусов осуществлялся методом полимеразной цепной реакции синтеза ДНК с использованием стандартных олигонуклеотидных праймеров и зондов. Материалы исследования обработаны статистическими методами в программе Statistica 8.0.

**Результаты исследования.** Основные характеристики исследуемых групп больных ХГН и контроля представлены в таблице 1. Группа контроля полностью сопоставима с выборкой больных ХГН по данным характеристикам ( $p > 0.05$ ).

**Таблица 1.** Основные характеристики группы больных хроническим гломерулонефритом и контрольной группы

Характеристики	Больные	Контроль
Общее количество	238	462
Мужчины	53,4%	53,7%
Женщины	46,6%	46,4%
Возраст, лет	39,58 ± 14,58	42,12 ± 5,19
Вес, кг	63,4 ± 2,1	66,4 ± 2,0
Рост, см	165,4 ± 3,4	169,5 ± 1,9

Проведено молекулярно-генетическое типирование следующих полиморфных локусов: +1931A/T *CCL4* (rs1719153), A/G *CXCL11* (rs4512021), -403A/G *CCL5* (rs2107538), C/G *CCL2* (rs2857657), -801G/A *CXCL12* (rs1801157). При исследовании частот аллелей изучаемых полиморфизмов генов хемокинов выявлено, что для всех локусов в группе больных ХГН и в контрольной выборке эмпирическое распределение генотипов соответствует теоретически ожидаемому при равновесии Харди-Вайнберга ( $p > 0.05$ ).

На следующем этапе работы нами был проведен сравнительный анализ распределения частот аллелей и генотипов исследуемых генов хемокинов среди больных, имеющих терминальную стадию хронической почечной недостаточности (ТХПН) ( $n=134$ ) и контрольной группы. Следует отметить, что значимые ассоциации исследуемых полиморфных генетических маркеров с ТХПН у больных хроническим гломерулонефритом выявлены только по локусу A/G *CXCL11* (rs4512021). Установлено, что в группе больных ТХПН частота гомозигот GG по данному локусу составила 5,55%, что достоверно меньше в 4 раза по сравнению с контрольной группой (22,61%, OR=0,20, 95%CI 0,16-0,72,  $\chi^2=6,13$ ,  $p=0,01$ ).

**Выводы.** Таким образом, результаты проведенного исследования позволяют заключить, что полиморфный генетический маркер GG *CXCL11* (rs4512021) имеет более низкую частоту в группе больных хроническим гломерулонефритом с терминальной стадией хронической почечной недостаточности по сравнению с контролем.

#### Список литературы

1. Роль полиморфизмов генов глутаматцистеинлигазы в развитии сахарного диабета 2 типа у жителей Курской области / Ю.Э. Азарова, Е.Ю. Клесова, А.И. Конопля, А.В. Полоников // Научный результат. Медицина и фармация. –2018.–Т.4, №1.–С.39-52. doi: 10.18413/2313-8955-2018-4-1-39-52.
2. Clinical and Genetic Research of Chronic Glomerulonephritis / E.V.Nekipelova, O.N.Novakova, T.I.Yakunchenko, E.N.Krikun, N.I.Zhernakova, O.A.Efremova // Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences. –2016.–Vol.7, №6. –P. 3222-3227.
3. Москаленко, М.И. Вовлеченность генов матриксных металлопротеиназ в формирование артериальной гипертензии и ее осложнений (обзор) / М.И. Москаленко // Научный результат. Медицина и фармация. –2018.–Т.4, №1.–С.53-69. doi: 10.18413/2313-8955-2018-4-1-53-69.
4. Пивоваров, А.В. Взаимосвязь инсулиноподобного фактора роста – 1 и показателей углеводного обмена у больных с артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2 типа / А.В.Пивоваров // Научный результат. Медицина и фармация. –2017.–Т.3, №1.–С.8-14. doi: 10.18413/2313-8955-2017-3-1-8-14.
5. Miller, S.A., Dykes, D.D., Polesky, H.F. A simple salting out procedure for extracting DNA from human nucleated cells / S.A. Miller, D.D. Dykes, H.F. Polesky // Nucleic acids research. –1988. –Vol.16, №3. – P. 1215.

6. Особенности эпидемиологии заболеваний желудка, ассоциированных с *Helicobacter pilori*, при коморбидных заболеваниях /Л.А. Камышникова, Е.С. Главнова, Е.Г. Молчанова, М.А.Проскурнин // Научный результат. Медицина и фармация. – 2017. –Т.3, №4. – С.3-10. doi: 10.18413/2313-8955-2017-3-4-3-10.
7. Ефремова, О.А., Головин, А.И., Ходыкина, Ю.Е. Особенности фосфорно-кальциевого обмена у больных, находящихся на лечении программным гемодиализом /О.А.Ефремова, А.И.Головин, Ю.Е. Ходыкина // Научный результат. Медицина и фармация. –2016.–Т.2, №4.–С.24-29. doi: 10.18413/2313-8955-2016-2-4-24-29.
8. Genetic Factors of Decreased Kidney Function in Patients with Chronic Glomerulonephritis/ I.Sorokina, E.Nekipelova, T.Yakunchenko, O.Novakova, E.Krikun, N.Zhernakova, A.Polonikov // Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences. – 2016.–Vol.7, №6.–P.3228-3232.
9. К особенностям аллергической патологии при шизофрении/ О.Н.Денисенко, В.Н.Шиленок, О.В.Ермилов, С.П. Захарченко// Научный результат. Медицина и фармация.– 2014.–Т.1,№2.–С.66-72. doi: 10.18413 / 2313-8955-2014-1-2-66-72.
10. Коломиец, М.В., Бильченко, А.В. Метаболизм ксантинов при прогрессировании хронической сердечной недостаточности: особенности нарушений у больных с сопутствующей хронической болезнью почек / М.В.Коломиец, А.В.Бильченко // Научный результат. Медицина и фармация. – 2016.–Т.2,№1(7).–С.17-23. doi:10.18413/2313-8955-2016-2-1-17-23/
11. Eddy, A.A. Overview of the cellular and molecular basis of kidney fibrosis / A.A. Eddy // Kidney Int. – 2014–Vol.4,№1.– P.2-8.
12. Калмыкова, Г.В., Чефранова, Ж.Ю. Влияние экологически факторов на заболеваемость опухолями головного мозга и эпилепсией у детей в Белгородской области / Г.В. Калмыкова, Ж.Ю. Чефранова // Научный результат. Медицина. Фармация.– 2014–Т.1,№1.–С.37-41. doi: 10.18413 / 2313-8955-2014-1-1-37-47.
13. Власюк, А.Ю., Власюк, В.Ю., Камышникова, Л.А. Особенности диагностики и эпидемиологии язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки у стационарных больных / А.Ю.Власюк, В.Ю.Власюк, Л.А. Камышникова // Научный результат. Медицина. Фармация.–2014.–Т.1,№1.–С.31-36. doi: 10.18413 / 2313-8955-2014-1-1-31-36.
14. Оболонкова, Н.И., Масленников, А.А. Влияние Спиолто респимат на легочную гипертензию у больных хронической обструктивной болезнью легких/ Н.И. Оболонкова, А.А. Масленников // Научный результат. Медицина и фармация. –2017.–Т.3,№2.–С.3-8. doi: 10.18413/2313-8955-2017-3-2-3-8.

## ИЗУЧЕНИЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ГЕНОВ МАТРИКСНЫХ МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗ И ИНДЕКСА МАССЫ ТЕЛА ПРИ ФОРМИРОВАНИИ ЭССЕНЦИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

*Обухова О.Ю., Москаленко М.И.*

ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», г. Белгород, РФ

**Актуальность.** Сердечно-сосудистая патология занимает лидирующие позиции по распространенности, заболеваемости и смертности [1], что обуславливает важность изучения этиопатогенеза данной группы заболеваний [2, 3] для подбора адекватной фармакотерапии [4, 5, 6]. Эссенциальная гипертензия (ЭГ) – наиболее часто встречающееся заболевание сердечно-сосудистой системы, в основе которого лежит взаимодействие между генетическими факторами и факторами окружающей среды [7]. Согласно последним исследованиям, в развитие ЭГ вовлечены гены матриксных металлопротеиназ (ММП) [8], однако их взаимодействия со средовыми факторами риска, в том числе, избыточной массой тела, при развитии данного заболевания не изучены.

**Цель исследования** – изучить генно-средовые взаимодействия полиморфизмов матриксных металлопротеиназ и индекса массы тела при формировании эссенциальной гипертензии.

**Материалы и методы исследования.** Материалом для исследования послужили образцы ДНК, выделенной из цельной венозной крови 939 больных с ЭГ и 466 индивидуумов с нормотонией. В исследуемую выборку включались неродственные лица русской национальности, уроженцы Центрального Черноземья России [9, 10]. Расчет индекса массы тела (ИМТ) проводили, исходя из роста-весовых показателей респондентов, согласно протоколу NHANES (2012). Исследование проводили методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени с использованием олигонуклеотидных праймеров и зондов. Анализ генно-средовых взаимодействий с коррекцией на кофакторы проводили с помощью метода GMDR (Generalized Multifactor Dimensionality Reduction) с использованием соответствующего программного обеспечения (<http://www.ssg.uab.edu/gmdr/>).

**Результаты исследования.** Установлены одна четырехфакторная и три трехфакторные модели генно-средовых взаимодействий полиморфизмов ММП с индексом массы тела, ассоциированные с высоким риском развития эссенциальной гипертензии (таблица 1).

**Таблица 1.** Генно-средовые взаимодействия полиморфизмов *MMP* и индекса массы тела, ассоциированные с развитием ЭГ

Модель	OR (95%CI)	Test Val. Acc.	CVC	p*
ИМТ×rs1799750 <i>MMP-1</i> × rs243865 <i>MMP-2</i>	12,75 (8,08-20,12)	68,67%	10/10	0,001
ИМТ×rs3025058 <i>MMP-3</i> × rs11225395 <i>MMP-8</i>	13,92 (8,73-22,22)	70,86%	10/10	0,001
ИМТ×rs11568818 <i>MMP-7</i> × rs1320632 <i>MMP-8</i>	12,88 (8,14-20,39)	73,34%	10/10	0,001
ИМТ×rs1799750 <i>MMP-1</i> × rs3025058 <i>MMP-3</i> ×rs11225395 <i>MMP-8</i>	26,69 (14,73-41,37)	65,85%	10/10	0,001

\*результаты получены методом GMDR с коррекцией на уровни холестерина, триглицеридов, ЛПВП, ЛПНП и подтверждены пермутационным тестом; OR (95%CI) – отношение шансов с 95% доверительным интервалом; CVC – воспроизводимость модели, Test Val. Acc. – точность предсказания модели (%).

Следует отметить, что полиморфизмы rs11225395 *MMP-8*, rs1799750 *MMP-1* и rs3025058 *MMP-3* составляют основу выявленных моделей.

**Выводы.** Показатели индекса массы тела оказывают существенное модифицирующее влияние на характер взаимодействия генов матричных металлопротеиназ при формировании эссенциальной гипертензии.

#### Список литературы

1. Ward, A.M. Home measurement of blood pressure and cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis of prospective studies / A.M. Ward, O. Takahashi, R. Stevens // J Hypertension. – 2012. – №30. – P. 449–456. DOI: 10.1097/HJH.0b013e32834e4aed.
2. Пивоваров, А.В. Взаимосвязь инсулиноподобного фактора роста – 1 и показателей углеводного обмена у больных с артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2 типа / А.В. Пивоваров // Научный результат. Медицина и Фармация. – 2017. – Т.3, №1. – С. 8-14. DOI: 10.18413/2313-8955-2017-3-1-8-14
3. Лопина, Н.А. Значение толщины комплекса интима-медиа сонных артерий в прогнозировании атеросклеротического поражения коронарных сосудов / Н.А. Лопина, Л.В. Журавлёва // Научный результат. Медицина и Фармация. – 2017. – Т.3, №3. – С. 41-50. DOI: 10.18413/2313-8955-2017-3-3-41-50.
4. Денисюк, Т.А. Эндотелио-и кардиопротективное действие ингибиторов ГМГ-Ко-А-редуктазы при эндотоксининдуцированной эндотелиальной дисфункции / Т.А. Денисюк // Научный результат. Медицина и Фармация. – 2015. – Т.1, №4. – С. 56-61. DOI: 10.18413/2313-8955-2015-1-4-56-61.

5. Медикаментозная коррекция иммунных нарушений у больных с хронической сердечной недостаточностью при ишемической болезни сердца / А.А. Ярош, О.А. Осипова, А.С. Клеткина, В.Ф. Куликовский, О.М. Драпкина, П.Г. Осипов, К.Г. Плаксина // Научный результат. Медицина и Фармация. – 2015. – Т.1, №4 (6). – С. 19-24. DOI: 10.18413/2313-8955-2015-1-4-19-24.
6. Масленников, А.А. Влияние Спиолто респимат на легочную гипертензию у больных хронической обструктивной болезнью легких / Н.И. Оболонкова, А.А. Масленников // Научный результат. Медицина и фармация. – 2017. – Т.3, №2. – С. 3-8. DOI: 10.18413/2313-8955-2017-3-2-3-8.
7. Чазова, И.Е. Рекомендации по диагностике и лечению артериальной гипертензии / И.Е. Чазова, Е.В. Ощепкова, Ю.В. Жернакова // Кардиологический вестник. – 2015. – № 1. – С. 3-30.
8. Москаленко, М.И. Вовлеченность генов матриксных металлопротеиназ в формирование артериальной гипертензии и ее осложнений (обзор) / М.И. Москаленко // Научный результат. Медицина и фармация. – 2018. – Т.4, № 1. – С. 53-69. DOI: 10.18413/2313-8955-2018-4-1-53-69.
9. Роль полиморфизмов генов глутаматцистеинлигазы в развитии сахарного диабета 2 типа у жителей Курской области / Ю.Э. Азарова, Е.Ю. Клесова, А.И. Конопля, А.В. Полоников // Научный результат. Медицина и фармация. – 2018. – Т.4, №1. – С. 39-52. DOI: 10.18413/2313-8955-2018-4-1-39-52.
10. Рудых, Н.А. Генетические соотношения русских и украинских популяций Белгородской области / Н.А. Рудых, С.С. Сиротина // Научный результат. Медицина и Фармация. – 2015. – Т.4, № 3. – С. 72-79. DOI: 10.18413/2313-8955-2015-1-3-72-79.

## **ИССЛЕДОВАНИЕ ПРОНИКНОВЕНИЯ В ГЛАЗА КРЫС C7070 ПОСЛЕ ОДНОКРАТНОГО ВНУТРИЖЕЛУДОЧНОГО ВВЕДЕНИЯ**

*Пересыпкина А.А., Куликов А.Л., Кочкарова И.С.*

ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», Белгород, РФ

**Актуальность.** Лиганды имидазолиновых рецепторов II типа могут обладать терапевтическим потенциалом в качестве нейропротекторных агентов [1, 2].

Поиск инновационных молекул [3, 4, 5] является важной задачей фармакологии и тесно связан с изучением фармакокинетики. В настоящее время эталонным методом для изучения фармакокинетики является высокоэффективная жидкостная хроматография с масс-спектрометрией [6, 7]. Актуальным является изучение распределения в глаз потенциального нейро-, ретинопротектора, субстанции C7070, агониста имидазолиновых рецепторов I, II типа [8, 9], при внутрижелудочном введении белым лабораторным крысам.

**Цель:** исследование проникновения в глаза крыс субстанции С7070 после однократного внутрижелудочного введения.

**Материалы и методы.** Эксперименты проведены на белых лабораторных крысах массой 225-275 г. Глаза подлежали энуклеации через 225 мин после однократного введения С7070. Как показали исследования, ранее проводимые в нашей лаборатории, период времени, в течение которого концентрация С7070 снижается вдвое при внутрижелудочном введении составляет 225 мин. Для получения достоверных результатов ранее была разработана и проведена полная валидация аналитического методики в соответствии с «Guideline on bioanalytical method validation» (ЕМЕА/СНМР/ЕWР/192217/2009 Committee for Medicinal Products for Human Use (СНМР) [7].

Пробоподготовка. Глаза взвешивали, помещали в контейнер, отделяли точную навеску. К навеске прибавляли аликвоту воды в количестве, эквивалентном массе глаза, замораживали при  $-70^{\circ}\text{C}$  и в твёрдом агрегатном состоянии гомогенизировали. Далее проводили извлечение определяемого вещества из тканей глаза в жидкую фазу гомогената путём обработки ультразвуком в течение 20 минут. Далее проводили экстракцию определяемого вещества на ультразвуковой бане в течение 20 минут. Затем пробы замораживали в течение 20 минут при температуре  $-70^{\circ}\text{C}$ . После размораживания пробы центрифугировали при 13000 об/мин и температуре  $4^{\circ}\text{C}$  15 минут. Супернатант аккуратно декантировали в виалы для хроматографирования и анализировали. Содержание С7070 в глазах после пробоподготовки определяли калибровочной кривой. Краткая характеристика метода приведена в таблице 1.

**Таблица 1.** Условия проведения анализа

<b>Прибор</b>				
Хроматограф жидкостный	Thermo Scientific Dionex UltiMate 3000			
Детектор	Thermo Scientific Velos Pro с HESI.			
<b>Хроматографические условия</b>				
Защитная колонка	Zorbax Eclipse XDB C18 12,5×3,0 мм с размером частиц 5,0 мкм			
Колонка	Zorbax Eclipse XDB C18 150×3,0 мм с размером частиц 3,0 мкм			
Режим разделения	Градиентное элюирование			
Время, мин	поток, мл/мин	5 мМ Аммония ацетат +0,1 % Муравьиная кислота	MeCN, %	MeOH, %
0	0,4	80	20	0
5,0	0,4	80	20	0
8,5	0,4	65	10	10

Окончание табл. 1

9,0	0,4	20	70	10
11,0	0,4	20	70	10
11,1	0,4	80	20	0
12,5	0,4	80	20	0
Температура образцов	5 °С			
Температура колонки	40 °С			
Объем инъекции	2 µL			
Время удерживания С 7070	Около 4,7 мин			
Время удерживания IS	Около 8,5 минут			
Тип ионизации	ESI «+»			
Переход масс	С 7070: 272,35→255,15; Внутренний стандарт: 307,41→114.			
Температура источника	300 °С			
Напряжение на источнике	3000 V			
Остальные параметры в соответствии с автоматической оптимизацией прибора.				

Расчет концентраций. В специализированной программе Xcalibur 2.2 рассчитывали площади пиков анализируемого вещества и внутреннего стандарта, далее данные переносили в пакет Microsoft Office Excel 2010, где рассчитывали уравнение калибровочной кривой, статистически оценивали отклонения, графически отображали результаты. Концентрации вещества С7070 в исследуемых объектах рассчитывали в программе Microsoft Office Excel 2010 по калибровочным кривым [7].

**Результаты исследования.** Распределение С7070 изучали после однократного внутрижелудочного введения крысам в дозе 50 мг/кг. В таблице 2 представлены результаты определения содержания С7070 в глазах крыс.

**Таблица 2.** Концентрация С7070 в глазах крыс при внутрижелудочном введении в дозе 50 мг/кг ( $M \pm m$ ;  $n=10$ ), нг/г

№	Концентрация
1	450
2	462
3	689
4	416
5	488
6	667
7	701



8	554
9	503
10	522
Среднее	545,2
Сигма	104,4
Ошибка	33,0

**Выводы.** C7070 распределяется в глаза крыс при внутрижелудочном введении. Средняя концентрация C7070 в глазах крыс составляет  $545,2 \pm 33,0$  нг/г. Таким образом, установлено, что исследуемая субстанция C7070 проникает в глаза крыс при однократном внутрижелудочном введении в дозе 50 мг/кг.

#### Список литературы

1. Neuroprotective Effects of a Structurally New Family of High Affinity Imidazoline I<sub>2</sub> Receptor Ligands / S. Abás, A.M. Erdozain, B. Keller [et al.] // ACS Chem Neurosci. – 2017. – Vol. 8, №4. – P. 737-742.

2. Li, J.X. Imidazoline I<sub>2</sub> receptors: An update / J.X. Li // Pharmacol Ther. – 2017. – Vol. 178. – P. 48-56.

3. Molecular screening of prospective candidates for TRPA1 ion channel selective antagonists / D.V. Kravchenko, E.A. Beskhmel'nitsyna, M.V. Korokin, T.V. Avtina, Sernov L.N., A.N. Tishin, D.A. Kostina // Research result: pharmacology and clinical pharmacology. – 2016. – Vol.2, №1 (2). – P. 63-66.

4. Коррекция гипертензивной нейроретинопатии производным диметиламиноэтанола 7-16 в эксперименте / А.А. Пересыпкина, М.В. Покровский, В.О. Губарева, Е.А. Левкова // Кубанский научный медицинский вестник. – 2018. – вып. 25, №1. – С. 103-107.

5. Anti-inflammatory and analgesic properties of SS-68 indole derivative / S.K. Bogus, K.F. Suzdalev, A.V. Uvarov, P.A. Galenko-Yaroshevsky, P.M. Vasil'ev, D.V. Vinakov, N.V. Kiseleva, A.N. Kochetkov, A.V. Kiselev // Research Result: Pharmacology and Clinical Pharmacology. – 2017. – Vol.3, №4. – P. 26-34.

6. Pharmacokinetic studies of new antiparkinsonian drug Rapitalam / N.V. Avdeeva, A.L. Kulikov, M.V. Pokrovskii, T.V. Avtina // Research result: pharmacology and clinical pharmacology. – 2016. – Vol. 2, №4. – P. 3-8.

7. Development and validation of methods of quantitative determination of the new antidiabetic drug in the blood plasma of rats by high performance liquid chromatography with mass spectrometric detection / Buzov A.A., Kulikov A.L., Avtina T.V., Pokrovskii M.V., Osipova O.A. // Research result: pharmacology and clinical pharmacology. – 2016. – Vol. 2, №1 (2). – P. 52-57.

8. Possible ways of pharmacological correction of ischemic damage to the liver with the agonist of peripheral imidazoline receptors C7070 / Dovgan A.P., Urojevskaya

J.S., Khavansky A.V. // Research result: pharmacology and clinical pharmacology. – 2017. – Vol.3, №3. – P. 3-8.

9.Dovgan, A.P. Ligand of peripheral imidazoline receptors based on amides of heterocyclic acids C7070: effect on ischemized tissues / A.P. Dovgan // Research Result: Pharmacology and Clinical Pharmacology. –2017. – Vol.3, №4. – P. 78-88.

**ВЛИЯНИЕ МИНОКСИДИЛА, СИЛДЕНАФИЛА, ПРОИЗВОДНОГО DMAE 19-16 НА УРОВЕНЬ МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ И ЭЛЕКТРОФИЗИОЛОГИЧЕСКОЕ СОСТОЯНИЕ СЕТЧАТКИ ПРИ КОРРЕКЦИИ АНГИОПАТИИ СЕТЧАТКИ ПО ГИПЕРТОНИЧЕСКОМУ ТИПУ**

*Пересыпкина А.А., Пажинский А.Л., Подковырина В.В., Победа А.С.*  
ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», Белгород, РФ

**Актуальность.** У 63 % пациентов с гипертонической болезнью (ГБ) имеются признаки гипертензивной ангиопатии [1]. Гипертоническая ангиопатия характерна для первой стадии ГБ, в которой имеют место только функциональные сосудистые расстройства и давление неустойчиво [2].

Актуальным является поиск новых путей специфической коррекции ангиопатии сетчатки, так как основная терапия направлена на коррекцию артериального давления у пациентов с ГБ. Важной задачей фармакологии является поиск инновационных молекул [3] и изучение их эффективности на моделях *in vivo* [4; 5].

**Цель:** повышение эффективности фармакологической коррекции ангиопатии сетчатки по гипертоническому типу с использованием миноксидила, силденафила, производного DMAE 19-16 в эксперименте.

**Материалы и методы.** Опыты проведены на 110 крысах Wistar, самцах, массой 225-275 г. Ангиопатию сетчатки моделировали на фоне ежедневного внутрибрюшинного (в/б) введения L-NAME в дозе 12,5 мг/кг/сут в течение 28 суток. С целью коррекции ангиопатии сетчатки миноксидил вводили внутривенно (в/в) в дозе 0,5 мг/кг за 60 минут до введения L-NAME в нечетные дни эксперимента. Силденафил вводили в/в в дозе 0,5 мг/кг за 60 минут до введения L-NAME в нечетные дни эксперимента. Производное DMAE 19-16 вводили в дозах 25 мг/кг/сут и 50 мг/кг/сут в/в за 60 мин до введения L-NAME ежедневно в течение 28 суток. В качестве препарата сравнения за 60 мин до введения L-NAME, с 22 по 28 сутки эксперимента включительно, ежедневно вводили пикамилон в/в в дозе 30 мг/кг. Глибенкламид вводили в/в в дозе 5 мг/кг за 90 мин до введения L-NAME в нечетные дни эксперимента.

Измерение уровня микроциркуляции у крыс проводили методом ЛДФ с использованием программно-аппаратного комплекса Biopac-systems MP-150 и датчика TSD-144 (США), программы AcqKnowledge 4.2. Оценку уровня

микроциркуляции проводили в десяти точках по окружности глаза, продолжительность записи в каждой точке составляла 20 секунд.

Для проведения ЭРГ животных выдерживали в темноте 30 минут [6], далее наркотизировали (хлоралгидрат, 300 мг/кг, в/б) и фиксировали на столике. Вызванные биопотенциалы усиливались, усреднялись и представлялись графически на экране при помощи Biopac-systems MP-150 с компьютерной программой AcqKnowledge 4.2 (США). Для оценки степени развития функциональных повреждений оценивали коэффициент b/a [7].

**Результаты исследования.** Результаты измерения уровня микроциркуляции в представлены в таблице 1.

**Таблица 1.** Влияние миноксидила, силденафила, производного DMAE 19-16 и пикамилона на уровень ретинальной микроциркуляции при коррекции ангиопатии сетчатки ( $M \pm m$ ;  $n=10$ ), п. е.

№ п/п	Экспериментальные группы	Уровень микроциркуляции
1	Контроль	743,6 ± 20,9 <sup>y</sup>
2	Ангиопатия сетчатки по гипертоническому типу	431,4 ± 13,8 *
3	Коррекция миноксидилом, 0,5 мг/кг	730,5 ± 15,9 <sup>y</sup>
4	Коррекция силденафилом, 0,5 мг/кг	605,1 ± 19,8 * <sup>y</sup>
5	Коррекция производным DMAE 19-16, 25 мг/кг	590,3 ± 15,4 * <sup>y</sup>
6	Коррекция производным DMAE 19-16, 50 мг/кг	731,2 ± 13,9 <sup>y</sup>
7	Коррекция пикамилоном, 30 мг/кг	722,1 ± 11,3 <sup>y</sup>
8	Ангиопатия сетчатки по гипертоническому типу + глибенкламид, 5 мг/кг	439,4 ± 14,5 *
9	Коррекция миноксидилом, 0,5 мг/кг + глибенкламид, 5 мг/кг	436,2 ± 12,9 *
10	Коррекция силденафилом, 0,5 мг/кг + глибенкламид, 5 мг/кг	441,4 ± 15,8 *
11	Коррекция производным DMAE 19-16, 50 мг/кг + глибенкламид, 5 мг/кг	436,1 ± 11,1 *

**Примечание:** \* -  $p < 0,05$  в сравнении с контрольной группой; <sup>y</sup> -  $p < 0,05$  в сравнении с группой с ангиопатией сетчатки.

При введении глибенкламида во всех группах с коррекцией патологии значения уровня микроциркуляции достоверно не отличались от значений в группе без коррекции ( $p < 0,05$ ).

После измерения уровня микроциркуляции в сетчатке проводили ЭРГ. Полученные данные представлены в таблице 2.

**Таблица 2.** Влияние миноксидила, силденафила, производного DMAE 19-16 и пикамилона на значение коэффициента b/a при коррекции ангиопатии сетчатки по гипертоническому типу, ( $M \pm m$ ;  $n=10$ ), отн. ед.

№ п/п	Экспериментальные группы	b/a
1	Контроль	2,60 ± 0,07 <sup>y</sup>
2	Ангиопатия сетчатки по гипертоническому типу	2,20 ± 0,09 *
3	Коррекция миноксидилом, 0,5 мг/кг	2,50 ± 0,09 <sup>y</sup>
4	Коррекция силденафилом, 0,5 мг/кг	2,30 ± 0,08*

5	Коррекция производным DMAE 19-16, 25 мг/кг	2,40 ± 0,06 * <sup>y</sup>
6	Коррекция производным DMAE 19-16, 50 мг/кг	2,50 ± 0,08 <sup>y</sup>
7	Коррекция пикамилоном, 30 мг/кг	2,50 ± 0,07 <sup>y</sup>
8	Ангиопатия сетчатки по гипертоническому типу + глибенкламид, 5 мг/кг	2,20 ± 0,08 *
9	Коррекция миноксидилом, 0,5 мг/кг + глибенкламид, 5 мг/кг	2,30 ± 0,09 *
10	Коррекция силденафилом, 0,5 мг/кг + глибенкламид, 5 мг/кг	2,20 ± 0,05 *
11	Коррекция производным DMAE 19-16, 50 мг/кг + глибенкламид, 5 мг/кг	2,20 ± 0,08 *

**Примечание:** \* - p<0,05 в сравнении с контрольной группой; <sup>y</sup> - p<0,05 в сравнении с группой с ангиопатией сетчатки.

Введение глибенкламида в группах животных с коррекцией патологии приводило к снижению индекса в/а до значений, достоверно отличающихся от значения контрольной группы.

**Выводы.** Наиболее эффективная коррекция микроциркуляции в сетчатке характерна для миноксидила и производного DMAE 19-16 в дозе 50 мг/кг. Выраженная коррекция электрофизиологических изменений в сетчатке на фоне введения L-NAME характерна для миноксидила, производного DMAE 19-16 в дозе 50 мг/кг и пикамилона. Вероятно, блокада АТФ-зависимых калиевых каналов при введении глибенкламида приводит почти к полному устранению положительных эффектов изучаемых фармакологических агентов.

#### Список литературы

1. Коррекция экспериментальной ангиопатии сетчатки по гипертоническому типу миноксидилом, силденафилом / А.А. Пересыпкина, В.О. Губарева, Е.А. Левкова, А.С. Шабельникова, М.В. Покровский // Кубанский научный медицинский вестник. – 2017. – № 1 (162). – С. 109-115.
2. Correction of retinal angiopathy of hypertensive type by minoxidil, sildenafil in experiment / А.А. Peresyapkina, V.O. Gubareva, E.A. Levkova, A.S. Shabelnikova // Research result: pharmacology and clinical pharmacology. – 2016. – Vol.2, №4. – P. 34-44.
3. Molecular screening of prospective candidates for TRPA1 ion channel selective antagonists / D.V. Kravchenko, E.A. Beskhmel'nitsyna, M.V. Korokin, T.V. Avtina, Sernov L.N., A.N. Tishin, D.A. Kostina // Research result: pharmacology and clinical pharmacology. – 2016. – V.2, №1 (2). – P. 63-66.
4. Endothelioprotective property of the combination of the thioctic acid and rosuvastatin shown in the endothelial dysfunction models / O.V. Molchanova, T.G. Pokrovskaya, S.V. Povetkin, K.M. Reznikov // Research result: pharmacology and clinical pharmacology. – 2016. – Vol .2, №1(2). – P. 9-15.
5. Possible ways of pharmacological correction of ischemic damage to the liver with the agonist of peripheral imidazoline receptors C7070 / Dovgan A.P., Urojevskaya

J.S., Khavansky A.V. // Research result: pharmacology and clinical pharmacology. – 2017. – Vol.3, №3. – P. 3-8.

6. Effects of the duration of dark adaptation on the retinal function of normal SD rats / L. Zahng, Y.-h. Gu, J. An, et al. // Chinese journal of optometry ophthalmology and visual science. – 2013. – Vol. 15, № 6. – P. 323-326.

7. Нероев, В.В. Ишемия сетчатки и оксид азота / В.В. Нероев, М.М. Архипова // Вестник РАМН. – 2003. – № 5. – С. 37-40.

**ВЛИЯНИЕ ПРОИЗВОДНОГО DMAE 7-16, КАРБАМИЛИРОВАННОГО ДАРБЭПОЭТИНА, СУБСТАНЦИИ C7070 НА УРОВЕНЬ МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ В СЕТЧАТКЕ ПРИ КОРРЕКЦИИ ГИПЕРТЕНЗИВНОЙ НЕЙРОРЕТИНОПАТИИ**

*Пересыпкина А.А.<sup>1</sup>, Пажинский А.Л.<sup>1</sup>, Подковырина В.В.<sup>1</sup>, Луговской С.С.<sup>2</sup>*

<sup>1</sup>ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», Белгород, РФ

<sup>2</sup>ОГБУЗ «Белгородская областная клиническая больница Святителя Иоасафа», Белгород, РФ

**Актуальность.** В последние годы отмечается увеличение частоты гипертензивной нейроретинопатии, связанной с распространением гипертонической болезни (ГБ) [1]. Изменения органа зрения при повышенном артериальном давлении (АД) занимают особое место [2, 3]. Нестабильность и кратковременность эффектов сосудорасширяющих препаратов в комплексе с другими методами лечения ишемии сетчатки, лежащей в основе патогенеза нейроретинопатии, привели к необходимости поиска более эффективных способов улучшения кровообращения в сетчатке [4].

Важным является поиск инновационных молекул [5] и изучение их фармакологических эффектов на животных моделях [6, 7] с целью разработки высокоэффективных лекарственных препаратов для направленной коррекции гипертензивной нейроретинопатии.

**Цель:** повышение эффективности фармакологической коррекции гипертензивной нейроретинопатии с использованием производного DMAE 7-16, карбамилированного дарбэпоэтина, субстанции C7070 в эксперименте.

**Материалы и методы.** Эксперименты проведены на 70 крысах-самцах линии Wistar массой 225-275 г. Моделирование гипертензивной нейроретинопатии проводили путем ежедневного внутрибрюшинного (в/б) введения ингибитора NO-синтазы L-NAME в дозе 12,5 мг/кг в течение 28 суток и повышения внутриглазного давления (ВГД) до 110 мм рт. ст. в течение 5 мин на 26 сутки эксперимента.

Производное DMAE 7-16 вводили в виде водного раствора субстанции в дозах 12,5 мг/кг/сут, 25 мг/кг/сут внутривенно (в/в) за 60 мин до введения L-NAME ежедневно в течение 28 сут. Субстанцию C7070 вводили в/в в дозе 50

мг/кг однократно в виде 1% крахмального раствора, на 26 сутки эксперимента, за 60 мин до введения L-NAME и повышения ВГД. Карбамилированный дарбэпоэтин вводили подкожно (п/к) в область холки в дозе 300 мкг/кг 1 раз в 3 дня, за 30 мин до введения L-NAME. В качестве препарата сравнения за 60 мин до введения L-NAME, с 22 по 28 сутки эксперимента включительно, ежедневно крысам вводили пикамилон в/ж в дозе 30 мг/кг.

Измерение уровня микроциркуляции у крыс проводили методом ЛДФ с использованием программно-аппаратного комплекса Biopac-systems MP-150 и датчика TSD-144 (США), программы AcqKnowledge 4.2. Оценку уровня микроциркуляции проводили в десяти точках по окружности глаза, продолжительность записи в каждой точке составляла 20 секунд.

Для полученных данных применена описательная статистика: данные проверены на нормальность распределения. Тип распределения определялся критерием Шапиро-Уилка. В случае нормального распределения были подсчитаны среднее значение (M) и стандартная ошибка среднего (m). Межгрупповые различия анализировались параметрическими методами (t-критерий Стьюдента) или непараметрическими методами (критерий Манна-Уитни), в зависимости от типа распределения. Статистический анализ выполнен с помощью программного обеспечения Statistica 10.0.

**Результаты исследования.** Результаты измерения уровня ретинальной микроциркуляции на 29 сутки эксперимента представлены в таблице 1.

В группе с моделью патологии уровень микроциркуляции меньше значения в группе контрольных животных в среднем на 44% ( $p < 0,05$ ). На фоне коррекции производным DMAE 7-16 в дозе 12,5 мг/кг уровень микроциркуляции в сетчатке возрастает на 44% ( $p < 0,05$  в сравнении с группой без коррекции) и достоверно отличается от значения в группе контроля. На фоне коррекции производным DMAE 7-16 в дозе 25 мг/кг уровень микроциркуляции возрастает на 70% по сравнению со значением в группе с патологией ( $p < 0,05$ ) и достоверно не отличается от значения нормы. На фоне коррекции C7070 в дозе 50 мг/кг уровень микроциркуляции в сетчатке возрастает на 71% ( $p < 0,05$  в сравнении с группой без коррекции) и достигает целевых значений. В группе с коррекцией патологии карбамилированным дарбэпоэтином данный показатель достоверно возрастает на 41,9%,  $p < 0,05$  в сравнении с группой без коррекции, но также отличается от значений нормы ( $p < 0,05$ ). На фоне коррекции пикамилоном в дозе 30 мг/кг уровень микроциркуляции возрастает на 47% по сравнению со значением в группе без коррекции ( $p < 0,05$ ), но также отличается от значения в контрольной группе ( $p < 0,05$ ), что не позволяет говорить об эффективном восстановлении микроциркуляции в сетчатке.

**Таблица 1.** Влияние производного DMAE 7-16, карбамилированного дарбэпоэтина, C7070 и пикамилона на уровень ретинальной микроциркуляции при коррекции гипертензивной нейроретинопатии ( $M \pm m$ ;  $n=10$ ), п.е.

№ п/п	Экспериментальные группы	Уровень микроциркуляции
1	Контроль	$743,6 \pm 20,9^y$
2	Гипертензивная нейроретинопатия	$417,2 \pm 13,1^*$
3	Коррекция производным DMAE 7-16, 12,5 мг/кг	$600,4 \pm 10,5^{*y}$
4	Коррекция производным DMAE 7-16, 25 мг/кг	$709,7 \pm 14,1^y$
5	Коррекция C7070, 50 мг/кг	$715,4 \pm 12,5^y$
6	Коррекция карбамилированным дарбэпоэтином, 300 мкг/кг	$592,4 \pm 9,6^{*y}$
7	Коррекция пикамилоном, 30 мг/кг	$611,2 \pm 11,3^{*y}$

**Примечание:** \* -  $p < 0,05$  в сравнении с контрольной группой; <sup>y</sup> -  $p < 0,05$  в сравнении с группой с гипертензивной нейроретинопатией.

**Выводы.** Таким образом, наиболее эффективная коррекция микроциркуляции в сетчатке характерна для производного DMAE 7-16 в дозе 25 мг/кг и C7070 в дозе 50 мг/кг, что превосходит среднее значение уровня микроциркуляции в группе с коррекцией пикамилоном и сопоставима со средним значением в контрольной группе. В группах с коррекцией производным DMAE 7-16 в дозе 12,5 мг/кг и карбамилированным дарбэпоэтином в дозе 300 мкг/кг не достигаются целевые значения уровня микроциркуляции в сетчатке.

#### Список литературы

1. Erden, S. Hypertensive retinopathy: incidence, risk factors, and comorbidities / S. Erden, E. Bicakci // Clin Exp Hypertens. – 2012. – Vol. 34, №6. – P. 397-401.
2. Wong, T.Y. Hypertensive retinopathy / T.Y. Wong, P. Mitchell // N Engl J Med. – 2004. – Vol. 351. – P. 2310–2317.
3. Коррекция экспериментальной ангиопатии сетчатки по гипертоническому типу миноксидилом, силденафилом / А.А. Пересыпкина, В.О. Губарева, Е.А. Левкова, А.С. Шабельникова, М.В. Покровский // Кубанский научный медицинский вестник. – 2017. – № 1 (162). – С. 109-115.
4. Электрофизиологические и гистоморфометрические изменения в сетчатке крыс при фармакологическом прекондиционировании эритропоэтином, никорандилом на модели ишемии-реперфузии глаза / А.А. Пересыпкина, М.В. Покровский, А.С. Шабельникова и др. // Научные ведомости БелГУ. Серия: Медицина. Фармация. – 2014. – №11-1 (182), вып. 26-1. – С. 113-117.
5. Molecular screening of prospective candidates for TRPA1 ion channel selective antagonists / D.V. Kravchenko, E.A. Beskhmel'nitsyna, M.V. Korokin, T.V. Avtina, Semov L.N., A.N. Tishin, D.A. Kostina // Research result: pharmacology and clinical pharmacology. – 2016. – V.2, №1 (2). – P. 63-66.
6. Endothelioprotective property of the combination of the thioctic acid and rosuvastatin shown in the endothelial dysfunction models / O.V. Molchanova, T.G.

Pokrovskaya, S.V. Povetkin, K.M. Reznikov // Research result: pharmacology and clinical pharmacology. – 2016. – Vol .2, №1(2). – P. 9-15.

7.Possible ways of pharmacological correction of ischemic damage to the liver with the agonist of peripheral imidazoline receptors C7070 / Dovgan A.P., Urojevskaya J.S., Khavansky A.V. // Research result: pharmacology and clinical pharmacology. – 2017. – Vol.3, №3. – P. 3-8.

## **ИЗУЧЕНИЕ ДИАПАЗОНА ТОКСИЧЕСКИХ И ТЕРАПЕВТИЧЕСКИХ КОНЦЕНТРАЦИЙ L-ЭТОКСИДОЛА НА КУЛЬТУРЕ КЛЕТОК PARAMESCIUM CAUDATUM**

*Першина М.А., Колесниченко П.Д., Слесар А.Е., Шишкина М.И., Солдатов  
В.О., Котельникова А.С., Автина Т.В.*

ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский  
университет», г. Белгород, РФ

**Актуальность.** L-Этоксидол заявлен как более эффективный аналог существующего на рынке препарата Этоксидол за счет наличия биологически активной левовращающей формы яблочной кислоты [1, 2, 3]. Следовательно, актуальной задачей является поиск терапевтического коридора доз, т.к. более фармакологически активная субстанция, как правило, обладает большей токсичностью [4, 5, 6].

**Цель исследования:** оценка токсичности и антигипоксической активности субстанции L-этоксидола в сравнении с субстанцией рацемического этоксидола в диапазоне концентраций  $9,23 \cdot 10^{-2}$  -  $9,23 \cdot 10^{-14}$  моль/л при инкубации в культуре клеток *Paramecium caudatum* по влиянию на выживаемость в обычных условиях, а также при моделировании гипоксии.

**Материалы и методы.** В качестве объектов исследования использовалась культура клеток *Paramecium caudatum*, выращенная из одного клона для унификации возможных колебаний чувствительности к добавлению субстанции и гипоксии [7]. L-Этоксидол вводился в культуральную среду в диапазоне последовательных десятикратных разведений  $9,23 \cdot 10^{-2}$  моль/л –  $0,0923 \cdot 10^{-14}$  моль/л . Через три часа проводился подсчет количества клеток с помощью камеры Горяева. Далее в культуральную среду вносили масло для моделирования гипоксии и через три часа вновь проводили подсчет выживших клеток. Число клеток с интактной культурой принимали за единицу.

**Результаты.** При инкубировании в присутствии препарата только доза  $0,0923$  моль/л оказалась абсолютно летальной, наибольшая выживаемость наблюдалась в диапазоне доз  $9,23 \cdot 10^{-6}$  моль/л –  $9,23 \cdot 10^{-9}$  моль/л, а 100% выживаемость, сопоставимая с интактной лункой, наблюдалась при концентрации  $9,23 \cdot 10^{-7}$  моль/л. В условиях гипоксии эффективными оказались дозы  $9,23 \cdot 10^{-8}$  моль/л –  $9,23 \cdot 10^{-13}$  моль/л, при более высоких концентрациях все клетки погибали.



**Выводы.** L-этоксидол оказывает антигипоксантажное действие в диапазоне концентраций  $9,23 \cdot 10^{-8}$  моль/л –  $9,23 \cdot 10^{-13}$  моль/л, в обычных условиях простейшие *Paramecium caudatum* продемонстрировали более высокую устойчивость к L-этоксидолу, полностью погибая только при концентрации  $9,23 \cdot 10^{-2}$  моль/л и сохраняя наибольшую жизнеспособность при содержании препарата  $9,23 \cdot 10^{-7}$  моль/л.

#### **Список литературы**

1. Сернов, Л.Н. Новый отечественный антиоксидант второго поколения / Л.Н. Сернов // Лекарственные средства и рациональная фармакотерапия. – 2013. – №3. – С. 4-7

2. Поиск закономерностей, определяющих антигипоксическую активность соединений с ноотропным и нейропротекторным действием. / Е.Б. Шустов, В.Н. Каркищенко, Х.Х. Семёнов, С.В. Оковитый, В.Ц. Болотова, В.Н. Юсковец // Биомедицина. – 2015. – №1. – С 18-23

3. Клинико-фармакологические аспекты применения антиоксидантных лекарственных средств / О.А. Горошко, В.Г. Кукес, А.Б. Прокофьев, В.В. Архипов, Е.Ю. Демченкова // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2016. – №4. – С. 905-912

4. Test system for evaluation of the influence of the biological activity of substances on the signal system of NF- $\kappa$ B: focus on the derivatives of 3hydroxypyridine / Skachilova S.Y., Ragulina V.A., Kostina D.A., Burda Y.E. // Research result: pharmacology and clinical pharmacology. – 2017. – Vol. 3, №2. – P. 50-56. doi: 10.18413/2313-8971-2017-3-2-50-56

5. The methodology of assessing the effectiveness of the therapy / Pokrovsky V.M., Polishchuk L.V., Polishchuk S.V. // Research result: pharmacology and clinical pharmacology. – 2017. – Vol. 3, №2. – P. 91-100. DOI: 10.18413/2313-8971-2017-3-2-91-100

6. Study of dose-dependent effect of 2-ethyl-6-methyl-3 hydroxypyridine succinate on the contractile function of isolated rat heart / O.G. Kesarev, L.M. Danilenko, M.V. Pokrovskii, A.S. Timokhina, A.V. Khovanskii // Research result: pharmacology and clinical pharmacology. – 2017. – Vol. 3, №1. – P. 3-9. DOI: 10.18413/2500-235X-2017-3-1-3-9

7. Бузлама, С.В. Скрининг биостимулирующих и биоцидных веществ (адаптогены, бактерициды и другие препараты). Методические рекомендации / С.В. Бузлама // Москва-Воронеж. – 2006. – 51 с.

### **ИЗУЧЕНИЕ АССОЦИАЦИЙ ГЕНА +1931 А/Т МР-1 $\beta$ С ПОЛОЖИТЕЛЬНЫМ ЭФФЕКТОМ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТОМ**

*Полякова И.С., Михарева В.М.*

ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», г. Белгород, РФ

**Актуальность.** Высокая частота заболеваемости среди населения, тяжесть протекания заболевания, ранний возраст возникновения, высокий риск

летальности [1] делают хронический гломерулонефрит серьезной проблемой современной медицины наряду с артериальной гипертензией, хронической сердечной недостаточностью, сахарным диабетом, заболеваниями дыхательной и пищеварительной систем. Хронический гломерулонефрит может осложняться прогрессирующей сердечной недостаточностью [2], артериальной гипертензией, в конечном счете, приводить к развитию почечной недостаточности. Отсутствие своевременного адекватного лечения может привести к необходимости гемодиализа, который имеет широкий ряд противопоказаний и может вызвать дисбаланс электролитов и другие изменения химического состава крови, следствием чего может быть нарушение сердечного ритма и остановка сердца [3]. Вовлеченность генов в формирование мультифакториальной патологии широко изучается в России и за рубежом [4, 5, 6]. Важную роль в развитии хронического гломерулонефрита играют генетические факторы, среди которых находятся интерлейкины, хемокины и цитокины. Гломерулонефрит лечат с использованием сильных противовоспалительных (кортикостероидные гормоны) и цитостатических (противоопухолевых) препаратов, которые обладают иммуносупрессорным действием (подавляют иммунные реакции), цитостатический эффект тормозит пролиферацию почечных клеток, вовлеченных в воспаление.

**Цель исследования** – изучение ассоциаций гена +1931 А/Т MIP-1 $\beta$  с наличием положительного эффекта от лечения больных хроническим гломерулонефритом.

**Материалы и методы исследования.** ДНК выделяли из венозной крови пациентов методом фенол-хлороформной экстракции. Анализ исследуемого полиморфизма проводили методом ПЦР ДНК на амплификаторе IQ5 (Bio-Rad) с использованием олигонуклеотидных праймеров и специфических зондов, затем проводили генотипирование методом дискриминации аллелей.

В обследование включали пациентов, находящихся в стационаре нефрологического отделения областной клинической больницы г. Белгорода, являющихся исконно русскими жителями Белгородской области. По проведенным ранее исследованиям известно, что русские и украинские жители области генетически удалены друг от друга [7]. Диагноз «хронический гломерулонефрит» устанавливали с помощью клинических методов исследования, объем выборки составил 98 человек. Всем пациентам было назначено лечение одинаковым цитостатическим препаратом.

**Результаты исследования.** Показателями эффективности терапии считали исчезновение или уменьшение признаков нефротического синдрома, снижение уровня протеинурии не менее чем в два раза.

Среди исследуемых 98 пациентов только у четверти больных полностью отсутствовал эффект от проводимого лечения.

Было выявлено, что у больных с отсутствием положительного эффекта от терапии одним цитостатиком частота генотипа +1931AA MIP-1 $\beta$  была

наибольшей и составила 80,47% в сравнении с пациентами, имеющими положительный ответ на лечение цитостатиками, где данный показатель был в 2 раза меньше - 39,47% ( $\chi^2 = 5,02$ ,  $p = 0,025$ ).

Частота встречаемости аллеля T локуса +1931 A/T MIP-1 $\beta$  у больных с положительным результатом от лечения цитостатиками 29,14%, ( $\chi^2 = 5,01$ ,  $p = 0,03$ ), в то время как у больных с отсутствием положительного эффекта – всего 7,23%.

**Выводы.** На основании проведенного исследования можно сделать вывод о том, что генетический полиморфизм +1931 A/T 1 $\beta$  играет существенную роль в прогнозировании эффективности терапии цитостатиками больных хроническим гломерулонефритом.

#### Список литературы

1. Вангородская, С.А. Динамика смертности населения региона по основным классам причин (на материалах Белгородской области) / С.А. Вангородская // Научный результат. Медицина и фармация. – 2015. – Т.1, №2. – С. 39-47. doi: 10.18413 / 2313-8955-2015-1-2-39-47.
2. Коломиец, В.М. Метаболизм ксантинов при прогрессировании хронической сердечной недостаточности: особенности нарушений у больных с сопутствующей хронической болезнью почек / В.М. Коломиец, А.В. Бильченко // Научный результат. Медицина и фармация. – 2016 – Т.2, №1 (7). – С. 17-23. doi: 10.18413/2313-8955-2016-2-1-17-23.
3. Ефремова, О.А. Особенности фосфорно-кальциевого обмена у больных, находящихся на лечении программным гемодиализом / О.А. Ефремова, А.И. Головин, Ю.Е. Ходыкина // Научный результат. Медицина и фармация. – 2016. – Т.2, №4. – С. 24-29. doi: 10.18413/2313-8955-2016-2-4-24-29.
7. Москаленко, М.И. Вовлеченность генов матриксных металлопротеиназ в формирование артериальной гипертензии и ее осложнений (обзор) / М.И. Москаленко // Научный результат. Медицина и фармация. – 2018. – Т.4, №1. – С. 53-69. doi: 10.18413/2313-8955-2018-4-1-53-69.
8. Азарова, Ю.Э. Роль полиморфизмов генов глутаматцистеинлигазы в развитии сахарного диабета 2 типа у жителей Курской области / Ю.Э. Азарова, Е.Ю. Клесова, А.И. Конопля, А.В. Полоников // Научный результат. Медицина и фармация. – 2018. – Т.4, №1. – С. 39-52. doi: 10.18413/2313-8955-2018-4-1-39-52.
6. Некипелова, Е.В. Клиническое и молекулярно-генетическое исследование больных с хроническим гломерулонефритом / Е.В. Некипелова, Е.В. Калмыкова, М.И. Чурносков // Вестник новых медицинских технологий – 2006. – Т.13, № 6. – С. 170-173.
7. Рудых, Н.А. Генетические соотношения русских и украинских популяций Белгородской области / Н.А. Рудых, С.С. Сиротина // Научный результат. Медицина и фармация. – 2015. – Т.1, №3. – С. 72-79. doi: 10.18413/2313-8955-2015-1-3-72-79.

**ИЗУЧЕНИЕ ОСТЕОПРОТЕКТИВНОГО ДЕЙСТВИЯ  
L-АРГИНИНА ПРИ ОСТЕОПОРОЗЕ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ  
ПЕРЕЛОМАХ НА ЕГО ФОНЕ**

*Раджкумар Д.С.Р.<sup>1</sup>, Гудырев О.С.<sup>2</sup>*

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава  
России, Курск, Российская Федерация

<sup>2</sup> ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский  
университет», Белгород, Российская Федерация

**Актуальность.** Поиск новых путей фармакологической коррекции нарушений костного ремоделирования и остеорепарации является актуальной научной проблемой современной экспериментальной и клинической фармакологии и остеологии [1, 2, 3, 4].

**Цель исследования** – исследование остеопротективного действия L-аргинина.

**Материалы и методы.** Эксперименты проводили на 160 самках крыс линии Wistar массой 200-250 г. Манипуляции проводили под наркозом (хлоралгидрат в дозе 300 мг/кг внутривентриально) [5, 6]. Экспериментальные животные были разделены на 8 групп, по 20 крыс в каждой группе: I – «интактные» – ложная операция билатеральной овариэктомии; II – «контроль» – билатеральная овариэктомия; III – через 8 недель после овариэктомии проводилась терапия L-аргинином в дозе 200 мг/кг ежедневно внутривентриально в течение 4 недель; IV – через 8 недель после овариэктомии в течение 4 недель ежедневно внутривентриально вводился препарат сравнения Кальций-Д3 Никомед в дозе 85,7 мг/кг; V – ложная овариэктомия, через 8 недель моделирование перелома проксимального метафиза бедра; VI – овариэктомия, через 8 недель моделирование перелома бедра; VII – овариэктомия, через 8 недель моделирование перелома бедра, терапия L-аргинином в дозе 200 мг/кг внутривентриально ежедневно в течение 4 недель; VIII – овариэктомия, через 8 недель моделирование перелома бедра, терапия препаратом сравнения Кальций-Д3 Никомед в дозе 85,7 мг/кг ежедневно внутривентриально в течение 4 недель. Моделирование переломов бедренной кости производилось закрытым методом, после чего производилась его интрамедуллярная фиксация спицей Кишнера диаметром 1 мм.

На 85 день после овариэктомии у животных измерялся уровень микроциркуляции в костной ткани проксимального метафиза бедра (группы I, II, III, IV) или в костной мозоли (группы V, VI, VII, VIII). Параметры микроциркуляции оценивали лазер-доплеровским флоуметром Biopac systems MP150 с датчиком TSD144. Запись и обработка данных осуществлялась в программе AcqKnowledge версии 4.2.

Статистический анализ первичных данных осуществляли в программе Microsoft Excel. Для групповых значений определяли средние значения показателей (M) и ошибку среднего (m). Оценка статистической значимости различий производилась по критерию Стьюдента. Различия считали статистически значимыми при значениях  $p < 0,05$ .

**Результаты исследования.** В результате проведения исследования обнаружили, что в группе «интактных» животных уровень микроциркуляции в проксимальном метафизе бедра составлял в среднем  $99,91 \pm 3,41$  перфузионных единиц (ПЕ); в группе с остеопорозом – статистически значимо меньше –  $58,75 \pm 3,76$  ПЕ. В результате терапии L-аргинином удалось добиться достоверного повышения уровня регионарной микроциркуляции до значения  $79,80 \pm 4,41$  ПЕ, в отличие от группы животных с введением препарата сравнения Кальций-Д3 Никомед –  $56,89 \pm 2,29$  ПЕ ( $p=0,675$  по сравнению с контролем).

Уровень микроциркуляции в костной мозоли при моделировании экспериментальных переломов у крыс без остеопороза составил  $89,30 \pm 4,75$  ПЕ, с остеопорозом –  $66,59 \pm 3,61$  ПЕ ( $p < 0,05$ ). У крыс, получавших L-аргинин, кровоснабжение костной мозоли превосходило показатели животных без остеопороза –  $93,46 \pm 3,33$  ПЕ, в отличие от крыс, получавших Кальций-Д3 Никомед –  $68,48 \pm 2,74$  ПЕ ( $p=0,679$  по сравнению с контролем). При этом консолидация переломов у крыс без остеопороза наступала в 85% случаев, у крыс с остеопоротическими переломами – в 65% случаев; при терапии переломов L-аргинином и препаратом Кальций-Д3 Никомед – в 100% и 80% случаев соответственно.

**Заключение.** Таким образом, L-аргинин при терапии экспериментального остеопороза улучшал показатели регионарной микроциркуляции у экспериментальных животных, в отличие от препарата сравнения Кальций-Д3 Никомед, создавая благоприятные условия для протекания процессов костного ремоделирования [7, 8, 9]. L-аргинин также улучшал показатели микроциркуляции в костной мозоли перелома бедра и создавал благоприятные условия для протекания процессов остеорепарации.

Исследование выполнено при поддержке гранта Президента Российской Федерации МК-2554.2017.4.

#### **Список литературы**

1. Изучение влияния L-аргинина и его комбинаций с эналаприлом и лозартаном на моделирование костной ткани в эксперименте / Д.С.Р. Раджкumar, О.С. Гудырев, А.В. Файтельсон и др. // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация. – 2014. – № 11 (182). Выпуск 26. – С. 133-139.
2. Остеопротективное действие L-аргинина при экспериментальном остеопорозе / О.С. Гудырев, Д.С.Р. Раджкumar, А.В. Файтельсон и др. Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация. – 2012. – № 22 (141). Выпуск 20/3. – С. 94-97.
3. Перспективы изучения микроциркуляции в костной ткани в поиске новых звеньев патогенеза остеопороза / О.С. Гудырев, А.В. Файтельсон, М.В. Покровский, Г.М. Дубровин // Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». – 2007. – № 3. – С. 17-20.

4. Фармакологическая коррекция экспериментального остеопороза и переломов на его фоне / А.В. Файтельсон, Г.М. Дубровин, О.С. Гудырев и др. // Вестник травматологии и ортопедии имени Н.Н. Приорова. – 2010. – № 3. – С. 47-51.
5. Фармакологическая эндотелий-ассоциированная коррекция экспериментального остеопороза / Е.В. Горбань, А.В. Файтельсон, О.С. Гудырев и др. // Военно-медицинский журнал. – 2013. – № 2. – С. 56-57.
6. Эндотелий костных сосудов как мишень фармакологического воздействия при экспериментальном остеопорозе // А.В. Файтельсон, О.С. Гудырев, М.В. Покровский и др. // Кубанский научный медицинский вестник. – 2009. – № 5 (110). – С. 116-121.
7. Rajkumar D.S.R., Gudyrev O.S., Faitelson A.V., Stepchenko A.A., Dolzhikov A.A., Povetkin S.V. Study of the influence of L-norvaline, rosuvastatin and their combination on the level of microcirculation in bone tissue in experimental osteoporosis and fractures on its background. Research result: pharmacology and clinical pharmacology. 2016. Vol. 2, №1 (2): 20-24.
8. Pharmacological efficacy of an inhibitor of arginase-2 KUD975 with L-NAME-induced endothelial dysfunction / K.V. Kudryavtsev, M.V. Korokin, O.S. Gudyrev // Research result: pharmacology and clinical pharmacology. – 2017. – Vol. 3, №1. – P. 10-17. DOI: 10.18413/2500-235X-2017-3-1-10-17.
9. Nanoparticles as agents for targeted delivery in the treatment of vascular pathologies / Sernov L.N., Bogachev I. A., Avtina T.V. // Research result: pharmacology and clinical pharmacology. – 2017. – Vol. 3, №2. – P. 112-118. DOI: 10.18413/2313-8971-2017-3-2-114-120.

## **ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЯ ЭПОКРИНА, РОЗУВАСТАТИНА И ИХ КОМБИНАЦИИ НА КРОВΟΣНАБЖЕНИЕ КОСТНОЙ ТКАНИ ПРИ ОСТЕОПОРОЗЕ И ОСТЕОПОРОТИЧЕСКИХ ПЕРЕЛОМАХ**

*Ремизов П.П.<sup>1</sup>, Гудырев О.С.<sup>2</sup>*

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России, Курск, Российская Федерация

<sup>2</sup> ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», Белгород, Российская Федерация

**Актуальность.** Поиск новых путей фармакологической коррекции нарушений костного ремоделирования и остеорепарации является актуальной научной проблемой современной экспериментальной и клинической фармакологии и остеологии [1, 2, 3, 4].

**Цель исследования** – исследование влияния эпокрин, розувастатина и их комбинации на кровоснабжение костной ткани при остеопорозе и экспериментальных переломах на его фоне.

**Материалы и методы.** Эксперименты проводили на 240 самках крыс линии Wistar массой 200-250 г. Манипуляции проводили под наркозом (хлоралгидрат в дозе 300 мг/кг внутривенно) [5, 6]. Экспериментальные животные были разделены на

12 групп, по 20 крыс в каждой группе: I – «интактные» – ложная операция билатеральной овариэктомии; II – «контроль» – билатеральная овариэктомия; III – через 8 недель после овариэктомии проводилась терапия эпокрином (эпоэтин альфа) в дозе 50 МЕ/кг подкожно один раз в неделю в течение 4 недель; IV – через 8 недель после овариэктомии проводилась терапия розувастатином в дозе 0,86 мг/кг ежедневно внутривенно в течение 4 недель; V – через 8 недель после овариэктомии проводилась терапия комбинацией эпокрин и розувастатина в течение 4 недель; VI – через 8 недель после овариэктомии в течение 4 недель внутривенно вводился препарат сравнения Бивалос (стронция ранелат) в дозе 171 мг/кг; VII – ложная овариэктомия, через 8 недель моделирование перелома проксимального метафиза бедра; VIII – овариэктомия, через 8 недель моделирование перелома бедра; IX – овариэктомия, через 8 недель моделирование перелома бедра, терапия эпокрином в дозе 50 МЕ/кг подкожно один раз в неделю в течение 4 недель; X – овариэктомия, через 8 недель моделирование перелома бедра, терапия розувастатином в дозе 0,86 мг/кг внутривенно ежедневно в течение 4 недель; XI – овариэктомия, через 8 недель моделирование перелома бедра, терапия комбинацией эпокрин и розувастатина в течение 4 недель; XII – овариэктомия, через 8 недель моделирование перелома бедра, терапия препаратом сравнения Бивалос в дозе 171 мг/кг ежедневно внутривенно в течение 4 недель. Моделирование переломов бедренной кости производилось закрытым методом, после чего производилась его интрамедуллярная фиксация спицей Кишнера диаметром 1 мм.

На 85 день после овариэктомии у животных измерялся уровень микроциркуляции в костной ткани проксимального метафиза бедра (группы I, II, III, IV, V, VI) или в костной мозоли (группы VII, VIII, IX, X, XI, XII). Параметры микроциркуляции оценивали лазер-доплеровским флоуметром Biopac systems MP150 с датчиком TSD144. Запись и обработка данных осуществлялась в программе AcqKnowledge версии 4.2.

Статистический анализ первичных данных осуществляли в программе Microsoft Excel. Для групповых значений определяли средние значения показателей (M) и ошибку среднего (m). Оценка статистической значимости различий производилась по критерию Стьюдента. Различия считали статистически значимыми при значениях  $p < 0,05$ .

**Результаты исследования.** В результате проведения исследования обнаружили, что в группе «интактных» животных уровень микроциркуляции в проксимальном метафизе бедра составлял в среднем  $99,91 \pm 3,41$  перфузионных единиц (ПЕ); в группе с остеопорозом – достоверно ниже –  $58,75 \pm 3,76$  ПЕ. В результате терапии эпокрином, розувастатином и их комбинацией удалось добиться достоверного повышения уровня регионарной микроциркуляции – до  $80,27 \pm 3,05$  ПЕ,  $81,88 \pm 3,39$  ПЕ и  $86,30 \pm 2,75$  ПЕ соответственно, в отличие от группы животных с введением препарата сравнения Бивалос –  $67,48 \pm 2,98$  ПЕ ( $p = 0,077$  по сравнению с контролем).

На модели экспериментальных остеопоротических переломов уровень микроциркуляции в костной мозоли у крыс без остеопороза составил  $89,30 \pm 4,75$  ПЕ, с остеопорозом –  $66,59 \pm 3,61$  ПЕ ( $p < 0,05$  по сравнению с крысами без остеопороза). У крыс, получавших эпокрин, розувастатин и их комбинацию, кровоснабжение костной мозоли превосходило показатели животных без остеопороза –  $96,31 \pm 3,16$  ПЕ,  $94,34 \pm 2,54$  ПЕ и  $101,05 \pm 2,75$  ПЕ соответственно, в отличие от крыс, получавших Бивалос –  $70,39 \pm 2,39$  ПЕ ( $p = 0,386$  по сравнению с контролем). При этом консолидация переломов у крыс без остеопороза наступала в 75% случаев, у крыс с остеопоротическими переломами – в 55% случаев, при терапии переломов эпокрином, розувастатином, их комбинацией и Бивалосом консолидация наступала в 100% случаев.

**Заключение.** Таким образом, эпокрин, розувастатин и их комбинация при терапии экспериментального остеопороза улучшали показатели регионарной микроциркуляции у экспериментальных животных, в отличие от препарата сравнения Бивалос, создавая благоприятные условия для протекания процессов костного ремоделирования. Эпокрин, розувастатин и их комбинация улучшали показатели регионарной микроциркуляции в костной мозоли экспериментального перелома бедренной кости и создавали благоприятные условия для протекания процессов репаративной регенерации [7, 8].

Исследование выполнено при поддержке гранта Президента Российской Федерации МК-2554.2017.4.

#### **Список литературы**

1. Изучение уровня микроциркуляции в костной ткани при остеопорозе и остеопоротических переломах на фоне терапии рекомбинантным эритропоэтином, розувастатином и их комбинацией / П.П. Ремизов, О.С. Гудырев, М.С. Соболев и др. // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация. – 2014. – № 11 (182). Выпуск 26/1. – С. 118-122.
2. Перспективы изучения микроциркуляции в костной ткани в поиске новых звеньев патогенеза остеопороза / О.С. Гудырев, А.В. Файтельсон, М.В. Покровский, Г.М. Дубровин // Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». – 2007. – № 3. – С. 17-20.
3. Фармакологическая коррекция экспериментального остеопороза и переломов на его фоне / А.В. Файтельсон, Г.М. Дубровин, О.С. Гудырев и др. // Вестник травматологии и ортопедии имени Н.Н. Приорова. – 2010. – № 3. – С. 47-51.
4. Фармакологическая эндотелий-ассоциированная коррекция экспериментального остеопороза / Е.В. Горбань, А.В. Файтельсон, О.С. Гудырев и др. // Военно-медицинский журнал. – 2013. – № 2. – С. 56-57.
5. Эндотелий костных сосудов как мишень фармакологического воздействия при экспериментальном остеопорозе // А.В. Файтельсон, О.С. Гудырев, М.В. Покровский и др. // Кубанский научный медицинский вестник. – 2009. – № 5 (110). – С. 116-121.
6. Rajkumar D.S.R., Gudyrev O.S., Faitelson A.V., Stepchenko A.A., Dolzhikov A.A., Povetkin S.V. Study of the influence of L-norvaline, rosuvastatin and their



combination on the level of microcirculation in bone tissue in experimental osteoporosis and fractures on its background. Research result: pharmacology and clinical pharmacology. 2016. Vol. 2, №1 (2): 20-24.

7. Pharmacological efficacy of an inhibitor of arginase-2 KUD975 with L-NAME-induced endothelial dysfunction / K.V. Kudryavtsev, M.V. Korokin, O.S. Gudyrev // Research result: pharmacology and clinical pharmacology. – 2017. – Vol. 3, №1. – P. 10-17. DOI: 10.18413/2500-235X-2017-3-1-10-17.

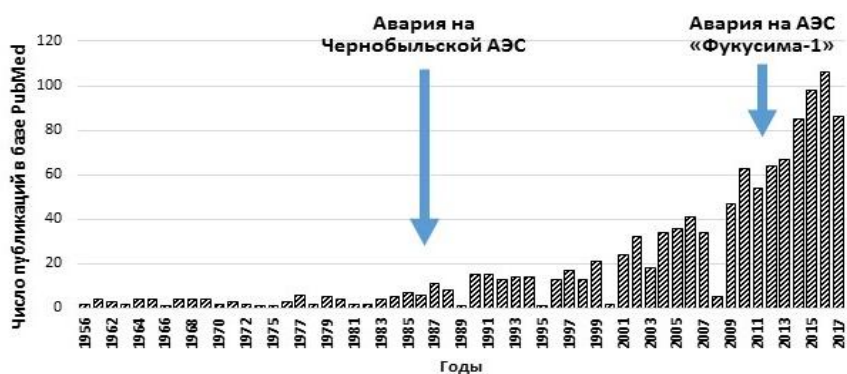
8. Nanoparticles as agents for targeted delivery in the treatment of vascular pathologies / Sernov L.N., Bogachev I. A., Avtina T.V. // Research result: pharmacology and clinical pharmacology. – 2017. – Vol. 3, №2. – P. 112-118. DOI: 10.18413/2313-8971-2017-3-2-114-120.

### **ВОЗМОЖНОСТИ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ РАДИАЦИОННО-ИНДУЦИРОВАННОЙ ДИСФУНКЦИИ ЭНДОТЕЛИЯ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ СТАТИНОВ И ПРЕПАРАТОВ ЭРИТРОПОЭТИНА**

*Сараян К.В., Солдатов В.О., Сытник М.В.*

ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», г. Белгород, РФ

**Введение.** В настоящее время, научный и технический прогресс привели к широкому распространению различного рода источников радиации. Атомные электростанции и подводные лодки, освоение космоса и верхних слоев атмосферы, рентгенологические методы диагностики и лучевая терапия онкологических заболеваний – все это может служить причиной экспозиции ионизирующим излучением. В конце прошлого столетия анализ отдаленных последствий у людей, подвергшихся радиоактивному облучению при масштабных техногенных катастрофах, таких как авария на Чернобыльской АЭС, выявил связь между воздействием радиации и повышением риска развития сердечно-сосудистой патологии [1]. Данное обстоятельство послужило толчком для изучения патогенетических основ атерогенеза в контексте радиобиологии (Рис .1).



**Рисунок 1.** Количество публикаций по запросу «radiation atherosclerosis» в базе данных PubMed с 1956 по 2017 гг.

**Патогенез радиационно-индуцированной эндотелиальной дисфункции:** Согласно современным представлениям дисфункция эндотелия при воздействии радиации формируется в результате прямого повреждения эндотелиоцитов ионизирующим излучением и за счет общей дезадаптации регуляторных и исполнительных систем организма. Ионизация клеточного содержимого приводит к образованию из молекул воды гидроксильного радикала и других активных форм кислорода, которые запускают каскады повреждения макромолекулярных структур, среди которых наиболее значимой мишенью является ДНК. Генотоксический стресс приводит к накоплению ошибок в последовательности ДНК и изменению ее структурной организации. Указанные явления приводят либо к индукции апоптоза, либо к формированию так называемого секреторного фенотипа, ассоциированного со старением (от англ. senescence-associated secretory phenotype – SASP). Фенотипическими маркерами SASP являются склонность к оксидативному и нитрозативному стрессу, воспалительной активации и продукции широкого спектра протеаз и хемокинов [2, 3].

**Фармакологическая коррекция:** С учетом патогенетического базиса радиационно-индуцированной эндотелиальной дисфункции можно выделить несколько принципиальных направлений фармакологического воздействия при данной патологии: 1) снижение оксидативного и нитрозативного стресса; 2) снижение проапоптической направленности и цитопротекция; 3) снижение воспалительной активации; 4) детоксикация; 5) улучшение функции эндотелия за счет воздействия на метаболизм оксида азота. В соответствии с данными стратегическими путями могут быть предложены такие группы препаратов, как антиоксиданты (рексод, ион Скулачева), ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы (розувастатин, симвастатин), производные 3-оксипиридина (мексидол, этоксидол), серосодержащие препараты (ацетилцистеин, цистамин), препараты эритропэтина (эпозтин-альфа, дарбэпозтин, низкосиалирированные и асиалирированные эритропэтины), L-аргинин, мелатонин и стероидные препараты (в частности, эстрогены). При этом, ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы и препараты эритропэтина способны действовать сразу на несколько звеньев патологического каскада повреждения эндотелия, поэтому их применение представляется наиболее перспективным.

Обладая плейотропными эффектами, не связанными с гиполлипидемическим эффектом статины проявляют антиоксидантное, антитромботическое, цитопротекторное и антиапоптотическое действие. Это связано с их антагонистическим действием в отношении малых ГТФ-аз Rac1, Rho и Ras. Важно, что каскады, запускающие апоптоз при воздействии радиации опосредованы в том числе данными ферментами. Собственно эндотелиопротективная активность ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы была неоднократно продемонстрирована на разных моделях дисфункции эндотелия

[4-7]. Очевидно, что и гиполипидемическая направленность статинов способна усиливать эндотелиопротекцию.

Схожи по широте фармакологических эффектов и препараты эритропоэтина, которые также проявляют универсальную цито- и эндотелиопротекторную активность. В настоящее время данная группа представлена большим числом разных молекул, главное отличие которых заключается в модификациях углеводных остатков, которые меняют их фармакокинетику и гемопозитическую активность. Данные препараты продемонстрировали высокий профиль безопасности и терапевтической активности при травмах и ишемии разных органов, а также способность улучшать функцию эндотелия [8].

**Заключение.** Таким образом, имеются серьезные теоретические предпосылки для применения комбинации статинов и препаратов эритропоэтина в качестве средств, предупреждающих кардиоваскулярные осложнения, индуцируемые ионизирующим излучением. Данная гипотеза требует экспериментальной проверки и уточнения наиболее эффективных представителей указанных групп, а также поиск их оптимальных доз и режимов введения.

#### **Список литературы**

1. Ischaemic heart disease incidence and mortality in an extended cohort of Mayak workers first employed in 1948–1982 / T. Azizova, E. Grigoryeva, R. Haylock, M. Pikulina, M. Moseeva // *The British Journal of Radiology*. – 2015. – Vol. 88, № 1054. - :20150169.
2. Oncogene-induced senescence is a DNA damage response triggered by DNA hyper-replication / R Di Micco, M Fumagalli, A Cicalese, S Piccinin, P Gasparini, C Luise, C Schurra, M Garre, P Nuciforo, A Bensimon, R Maestro, P Pelicci, F d'Adda di Fagagna // *Nature*. - 2006. – №444. – P. 638–642.
3. Coppe, J. Senescence-associated secretory phenotypes reveal cell-nonautonomous functions of oncogenic RAS and the p53 tumor suppressor / J. Coppe, C. Patil, F. Rodier // *PLoS Biology*. – 2009. - № 6. – P. 2853–68.
4. Endothelium and cardioprotective effects of HMG-Co-A-reductase in combination with L-arginine in endothelial dysfunction modeling / T.A. Denisyuk, G.A. Lazareva, V.Y. Provotorov, Shaposhnikov A.A. // *Research result: pharmacology and clinical pharmacology*. – 2016. – Vol. 2, №1(2). – P. 4-8.
5. Lipid distress-syndrome and prospects of its correction by statins / Denisiuk T.A., Lazareva G.A., Provotorov V.Y. // *Research result: pharmacology and clinical pharmacology*. – 2017. – Vol.3, №3. – P. 135-156. doi: 10.18413/2313-8971-2017-3-3-135-156
6. Endothelioprotective property of the combination of the thioctic acid and rosuvastatin shown in the endothelial dysfunction models / O.V. Molchanova, T.G. Pokrovskaya, S.V. Povetkin, K.M. Reznikov // *Research result: pharmacology and clinical pharmacology*. – 2016. – Vol .2, №1(2). – P. 9-15.

7. Ivlitskaya, I.L. Pharmacological efficiency of statins and L-norvalin at an endotoxin-induced endothelial dysfunction / I.L. Ivlitskaya, M.V. Korokin, A.L. Loktionov // Research result: pharmacology and clinical pharmacology. – 2016. – Vol.2, №2: 25-35

8. Pharmacological preconditioning by recombinant erythropoietin as the possibility of increasing the stability of tissue of the retina to reperfusion ischemia in experiment / A.S. Shabelnikova, A.A. Peresyphkina, V.O. Gubareva, E.A. Levkova, A.A. Dolzhikov, S.B. Nikolaev, A.A. Stepchenko // Research result: pharmacology and clinical pharmacology. – 2016. – V.2, №1(2). – P. 25-29.

### **ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЯ L-НОРВАЛИНА, РОЗУВАСТАТИНА И ИХ КОМБИНАЦИИ НА КРОВОСНАБЖЕНИЕ КОСТНОЙ ТКАНИ ПРИ ОСТЕОПОРОЗЕ И ОСТЕОПОРОТИЧЕСКИХ ПЕРЕЛОМАХ**

*Соболев М.С.<sup>1</sup>, Гудырев О.С.<sup>2</sup>*

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава  
России, Курск, РФ

<sup>2</sup> ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский  
университет», Белгород, РФ

**Актуальность.** Поиск новых путей фармакологической коррекции нарушений костного ремоделирования и остеорепарации является актуальной научной проблемой современной экспериментальной и клинической фармакологии и остеологии [1, 2, 3, 4].

**Цель исследования** – исследование влияния L-норвалина, розувастатина и их комбинации на кровоснабжение костной ткани при остеопорозе и экспериментальных переломах на его фоне.

**Материалы и методы.** Эксперименты проводили на 240 самках крыс линии Wistar массой 200-250 г. Манипуляции проводили под наркозом (хлоралгидрат в дозе 300 мг/кг внутривенно) [5, 6]. Экспериментальные животные были разделены на 12 групп, по 20 крыс в каждой группе: I – интактные – ложная операция билатеральной овариэктомии; II – контроль – билатеральная овариэктомия; III – через 8 недель после овариэктомии проводилась терапия L-норвалином в дозе 10 мг/кг ежедневно внутривенно в течение 4 недель; IV – через 8 недель после овариэктомии проводилась терапия розувастатином в дозе 0,86 мг/кг ежедневно внутривенно в течение 4 недель; V – через 8 недель после овариэктомии проводилась терапия комбинацией L-норвалина в дозе 10 мг/кг и розувастатина в дозе 0,86 мг/кг ежедневно внутривенно в течение 4 недель; VI – через 8 недель после овариэктомии в течение 4 недель ежедневно внутривенно вводился препарат сравнения Бивалос (стронция ранелат) в дозе 171 мг/кг; VII – ложная овариэктомия, через 8 недель моделирование перелома проксимального метафиза бедра; VIII – овариэктомия, через 8 недель моделирование перелома бедра; IX – овариэктомия,

через 8 недель моделирование перелома бедра, терапия L-норвалином в дозе 10 мг/кг внутривенно ежедневно в течение 4 недель; X – овариэктомия, через 8 недель моделирование перелома бедра, терапия розувастатином в дозе 0,86 мг/кг внутривенно ежедневно в течение 4 недель; XI – овариэктомия, через 8 недель моделирование перелома бедра, терапия комбинацией L-норвалина в дозе 10 мг/кг и розувастатина в дозе 0,86 мг/кг внутривенно ежедневно в течение 4 недель; XII – овариэктомия, через 8 недель моделирование перелома бедра, терапия препаратом сравнения Бивалос в дозе 171 мг/кг внутривенно в течение 4 недель. Моделирование перелома бедренной кости производилось закрытым методом, после чего производилась его интрамедуллярная фиксация спицей Кишнера диаметром 1 мм.

На 85 день после овариэктомии у животных измерялся уровень микроциркуляции в костной ткани проксимального метафиза бедра (в группах I-VI) и в ткани формирующейся в результате моделирования экспериментального перелома костной мозоли (в группах VII-XII). Параметры микроциркуляции оценивали лазер-доплеровским флоуметром Biopac systems MP150 с датчиком TSD144. Запись и обработка данных осуществлялась в программе AcqKnowledge версии 4.2.

Статистический анализ первичных данных осуществляли в программе Microsoft Excel. Для групповых значений определяли средние значения показателей (M) и ошибку среднего (m). Оценка статистической значимости различий производилась по критерию Стьюдента. Различия считали статистически значимыми при значениях  $p < 0,05$ .

**Результаты исследования.** В результате проведения исследования обнаружили, что в группе интактных животных уровень микроциркуляции в проксимальном метафизе бедра составлял в среднем  $99,91 \pm 3,41$  перфузионных единиц (ПЕ); в группе с остеопорозом – статистически значимо меньше –  $58,75 \pm 3,76$  ПЕ. В результате терапии L-норвалином, розувастатином и их комбинацией удалось добиться достоверного увеличения уровня регионарной микроциркуляции до значений  $92,46 \pm 2,29$  ПЕ,  $81,88 \pm 3,39$  ПЕ и  $88,02 \pm 3,03$  ПЕ соответственно, в отличие от группы животных с введением препарата сравнения Бивалос –  $67,48 \pm 2,98$  ПЕ ( $p = 0,077$  в сравнении с контролем).

При моделировании экспериментальных переломов уровень микроциркуляции в костной мозоли у крыс без остеопороза составил  $89,30 \pm 4,75$  ПЕ, с остеопорозом –  $66,59 \pm 3,61$  ПЕ. У крыс, получавших L-норвалин, розувастатин и их комбинацию, кровоснабжение костной мозоли превосходило показатели животных без остеопороза –  $107,14 \pm 3,37$  ПЕ,  $94,34 \pm 2,54$  ПЕ и  $104,01 \pm 3,90$  ПЕ соответственно, в отличие от крыс, получавших Бивалос –  $70,39 \pm 2,39$  ПЕ ( $p = 0,386$  в сравнении с контролем). При этом консолидация переломов у крыс без остеопороза наступала в 75% случаев, у крыс с остеопоротическими переломами – в 55% случаев, при терапии переломов L-норвалином, розувастатином, их комбинацией и Бивалосом консолидация наступала в 100% случаев.

**Заключение.** Таким образом, L-норвалин, розувастатин и их комбинация улучшали показатели регионарной микроциркуляции в костной ткани при терапии экспериментального остеопороза, в отличие от препарата сравнения Бивалос, а также в костной мозоли экспериментальных переломов бедра на фоне остеопороза у крыс, создавая благоприятные условия для протекания процессов костного ремоделирования, а также репаративной регенерации костной ткани при переломах [7, 8].

Исследование выполнено при поддержке гранта Президента Российской Федерации МК-2554.2017.4.

#### **Список литературы**

1. Изучение влияния L-норвалина, розувастатина и их комбинаций на уровень микроциркуляции в костной ткани при экспериментальном остеопорозе и переломах на его фоне / М.С. Соболев, О.С. Гудырев, П.П. Ремизов и др. // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация. – 2014. – № 11 (182). Выпуск 26. – С. 146-149.

2. Перспективы изучения микроциркуляции в костной ткани в поиске новых звеньев патогенеза остеопороза / О.С. Гудырев, А.В. Файтельсон, М.В. Покровский, Г.М. Дубровин // Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». – 2007. – № 3. – С. 17-20.

3. Фармакологическая коррекция экспериментального остеопороза и переломов на его фоне / А.В. Файтельсон, Г.М. Дубровин, О.С. Гудырев и др. // Вестник травматологии и ортопедии имени Н.Н. Приорова. – 2010. – № 3. – С. 47-51.

4. Фармакологическая эндотелий-ассоциированная коррекция экспериментального остеопороза / Е.В. Горбань, А.В. Файтельсон, О.С. Гудырев и др. // Военно-медицинский журнал. – 2013. – № 2. – С. 56-57.

5. Эндотелий костных сосудов как мишень фармакологического воздействия при экспериментальном остеопорозе // А.В. Файтельсон, О.С. Гудырев, М.В. Покровский и др. // Кубанский научный медицинский вестник. – 2009. – № 5 (110). – С. 116-121.

6. Rajkumar D.S.R., Gudyrev O.S., Faitelson A.V., Stepchenko A.A., Dolzhikov A.A., Povetkin S.V. Study of the influence of L-norvaline, rosuvastatin and their combination on the level of microcirculation in bone tissue in experimental osteoporosis and fractures on its background. Research result: pharmacology and clinical pharmacology. 2016. Vol. 2, №1 (2): 20-24.

7. Pharmacological efficacy of an inhibitor of arginase-2 KUD975 with L-NAME-induced endothelial dysfunction / K.V. Kudryavtsev, M.V. Korokin, O.S. Gudyrev // Research result: pharmacology and clinical pharmacology. – 2017. – Vol. 3, №1. – P. 10-17. DOI: 10.18413/2500-235X-2017-3-1-10-17.

8. Nanoparticles as agents for targeted delivery in the treatment of vascular pathologies / Sernov L.N., Bogachev I. A., Avtina T.V. // Research result: pharmacology and clinical pharmacology. – 2017. – Vol. 3, №2. – P. 112-118. DOI: 10.18413/2313-8971-2017-3-2-114-120.

## МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СИНДРОМ: ВОЗМОЖНОСТИ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ АНТИГИПОКСАНТОВ И ЭНДОТЕЛИОПРОТЕКТОРОВ

*Солдатов В.О.*

ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», г. Белгород, РФ

**Введение.** Среди всех типических патологических процессов наиболее фундаментальным является гипоксия. Это обусловлено тем, что все многоклеточные животные (*Eumetazoa*) используют кислородзависимый способ получения энергии как основной. При этом, наибольшее внимание уделяется изучению критической гипоксии, которая связана с такими жизнеугрожающими состояниями как мозговой инсульт, остановка сердца, инфаркт миокарда [1]. Однако, не менее актуальной темой является перманентный субклинический дефицит кислорода, имеющий место при многих сосудистых поражениях, анемиях, хронических воспалительных и дистрофических заболеваниях. Интересно, что слабовыраженное снижение парциального давления  $O_2$  также играет важную роль в патогенезе, такой патологии, как метаболический синдром. Природа данного феномена связана с несоответствием развития сосудистой сети и объемом кровоснабжаемой ей жировой ткани при развитии ожирения, вследствие закона «квадрат-куб» [2]. Результатом является снижение перфузии адипоцитов, с последующим нарушением их клеточного гомеостаза и адаптивным ответом в виде повышения концентрации гипоксия-индуцируемого фактора-1 (HIF-1). HIF-1, как транскрипционный фактор, имеющий сотни генов-мишеней [3], способствует переключению клеточного метаболизма на анаэробный гликолиз, синтезу ростовых факторов и адипоцитокинов. Таким образом, происходит развитие воспалительной реакции адипоцитов (lipoinflammation), что влечет за собой повышение инсулинорезистентности и способствует прогрессированию метаболического синдрома [4].

**Гипоксия жировой ткани, как мишень фармакологического воздействия.** Исходя из описанных звеньев патогенеза метаболического синдрома, могут быть предложены некоторые новые направления его фармакологической коррекции. Так, путем применения препаратов, обладающих антигипоксической активностью, можно улучшить метаболизм жировой ткани, снизив её воспаление и адипоцитокинемию. Класс антигипоксантов включает такие препараты, как триметазидин, мельдоний, карнитин, реамбирин, цитофлавин, оксибутират натрия. Кроме того, поскольку окислительный стресс является постоянным спутником гипоксии, а свободные радикалы усугубляют дефицит кислорода, целесообразно также рассмотрение в данном контексте таких соединений, как ион Скулачева [5], производные гидроксипиридина, рексод и т.д..

С другой стороны, поскольку эндотелиальный монослой опосредует процессы вазорегуляции, ангиогенеза, воспаления, а также оказывает влияние на

реологию крови существует возможность снизить гипоксию и воспаление адипоцитов с помощью применения эндотелиопротекторов. К соединениям с эндотелиопротективной активностью могут быть отнесены L-аргинин, L-норвалин, ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы, ингибиторы аргиназы и другие препараты, специфически воздействующие на метаболические пути эндотелиоцитов. Их эффективность в отношении гипоксических поражений разного генеза была неоднократно продемонстрирована в экспериментальных исследованиях [6-10].

**Выводы.** Таким образом, с помощью фармакологического воздействия на гомеостаз кислорода может являться одной из стратегий коррекции метаболического синдрома. Дальнейшие исследования вопроса о целесообразности использования антигипоксантов, антиоксидантов и эндотелиопротекторов, как препаратов, снижающих инсулинорезистентность являются перспективной темой современной медицинской науки.

#### **Список литературы**

1. Tadalafil as an agent of pharmacological preconditioning in ischemic - reperfusion brain injury / Martynova O.V. // Research result: pharmacology and clinical pharmacology. – 2017. – Vol.3, №3. – P. 20-36. doi: 10.18413/2313-8971-2017-3-3-20-36.
2. Increased adipocyte O<sub>2</sub> consumption triggers HIF-1 $\alpha$ , causing inflammation and insulin resistance in obesity / Y.S. Lee, J.W. Kim, O. Osborne, Oh da Y., R. Sasik, S. Schenk // Cell. – 2014. – Vol. 157, №6. – P. 1339–1352. doi: 10.1016/j.cell.2014.05.012.
3. An integrative genomics approach identifies Hypoxia inducible Factor-1 (HIF-1)-target genes that form the core response to hypoxia / Y. Benita, H. Kikuchi, A.D. Smith, M.Q. Zhang, D.C. Chung, R.J. Xavier // Nucleic Acids Res. - 2009. – №37. – P. 4587–602. doi: 10.1093/nar/gkp425.
4. Inflammation and obesity (lipoinflammation) / O. Izaola, D. De Luis, I. Sajoux, J.C. Domingo, M. Vidal // Nutricion hospitalaria. – 2015. – №31. – P. 2352–8.
5. Skulachev, V.P. Cationic antioxidants as a powerful tool against mitochondrial oxidative stress / Biochemical and Biophysical Research Communications. – 2013. – Vol. 441, №2. - P. 275–279. doi: 10.1016/j.bbrc.2013.10.063.
6. Endothelium and cardioprotective effects of HMG-Co-A-reductase in combination with L-arginine in endothelial dysfunction modeling / T.A. Denisyuk, G.A.
7. Lazareva, V.Y. Provotorov, Shaposhnikov A.A. // Research result: pharmacology and clinical pharmacology. – 2016. – Vol. 2, №1(2). – P. 4-8.
8. Studying dose-dependent endothelio- and cardioprotective activity of selective arginase II inhibitor in hyperhomocysteine-induced endothelial dysfunction / V.I. Yakushev, N.G. Filippenko, I.V. Kizilova, Korokin M.V., E.A. Beskhmel'nitsyna, A.S. Litvinova // Research result: pharmacology and clinical pharmacology.– 2016. – V.2, №1 (2). – P. 42-45.



9. Yakushev, V.I. Cardiovascular effects of an arginase II selective inhibitor / V.I. Yakushev, M.V. Pokrovskii // Research result: pharmacology and clinical pharmacology. – 2016. – Vol. 2, №3. – P. 28-46. doi: 10.18413/2500-235X -2016-2-3-28-45

10. Dermatoprotective activity of a combination of enoxifol with rexod in a reduced form the blood circulation in the skin in diabetes mellitus and hypercholesterinemia / V.V. Seletskaya, P.A. GalenkoYaroshevskii // Research result: pharmacology and clinical pharmacology. – 2017. – Vol. 3, №1 – P. 32-48. doi: 10.18413/2500-235X-2017-3-1-32-48.

## **ЭТОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БЕЗОПАСНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ КАРБАМИЛИРОВАННОГО ДАРБЭПОЭТИНА И СУБСТАНЦИИ L-ЭТОКСИДОЛ**

*Солдатов В.О., Богомолова А.И., Колесниченко П.Д.*

ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», г. Белгород, РФ

**Введение.** Ранее в нашей лаборатории при изучении препарата карбамилированный дарбэпоэтин (КД) и субстанции L-этоксидола (L-Э) были получены основные сведения о профиле их цитопротекторной активности и токсичности [1, 2]. Было установлено, что данные препараты эффективны при ишемических и гипоксических поражениях разного генеза. Однако, на этапе доклинических исследований помимо изучения основного эффекта ЛС существует необходимость проведения широкого фенотипического скрининга, который необходим для более углубленного понимания фармакодинамики и побочных эффектов препарата. Одним из важных аспектов такого скрининга является исследование психотропной активности препаратов.

**Цель исследования** – изучить влияние препарата КД и субстанции L-этоксидола на поведенческую активность животных в условиях эксперимента.

**Материалы и методы исследования.** Для определения психоэмоционального состояния исследуемых животных был использован модернизированный протокол теста Холлас применением программно-аппаратного комплекса PANLAB Harvard Apparatus SMART 3.0.

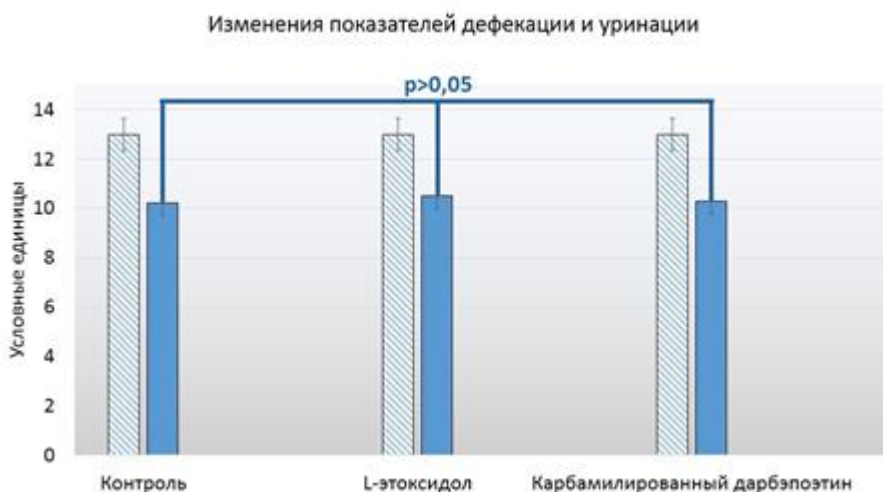
Работа была выполнена на 30 крысах-самцах массой 180-200 г. линии Wistar. До исследования животные содержались в индивидуальных клетках. Эксперименты проводили в весенний период в затемненном, ограниченном от поступления посторонних шумов и солнечного света помещении с 10 до 14 часов. Открытое поле представляло собой квадратную площадку размером 150×150 см с бортиками высотой 30 см. Температура в комнате поддерживалась на уровне 23 градусов по Цельсию. После каждого животного для дезодорации выполнялась санитарная обработка открытого поля. Чтобы первое животное попадало в условия такого же феромонового пейзажа, как и остальные перед исследованием каждой группы на открытое поле пускали нулевой животное.

Животные были разбиты на три группы по 10 в каждой – 1) контрольная группа, которой вводили физиологический раствор; 2) группа, получавшая L-этоксидол внутрибрюшинно за 24 часа до исследования; 3) группа, получавшая КД за 24 часа до исследования внутрибрюшинно. Дозы были выбраны в соответствии с терапевтическим диапазоном и составили 50 мкг/кг для КД и 50 мг/кг для L-этоксидола. Полученные результаты проверены на нормальность распределения с помощью критерия Шапиро-Уилка и обработаны методами вариационной статистики с применением t-критерия Стьюдента посредством пакета компьютерных программ Statistica 10.0.

**Результаты исследования.** Характер изменения частоты и стереотипа поведенческих актов представлен на рисунках 1, 2, 3 и 4.

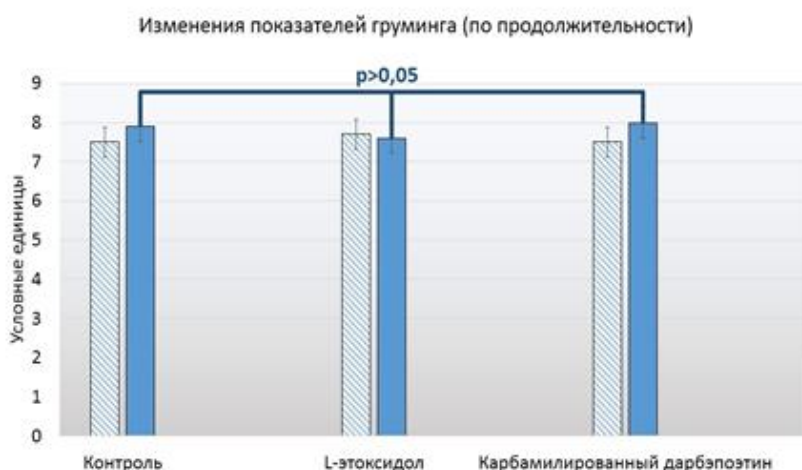


**Рисунок 1.** Изменения показателей горизонтальной активности при введении L-этоксидола и карбамилированного дарбэпозтина

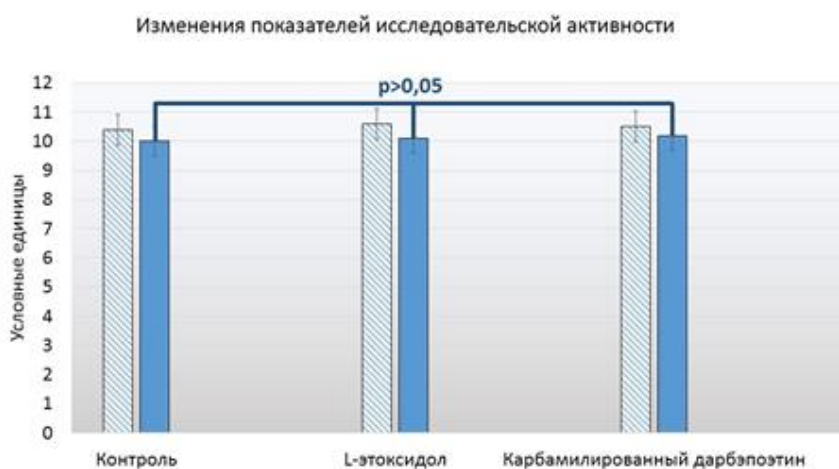


**Рисунок 2.** Изменения показателей дефекации и урикации при введении L-этоксидола и карбамилированного дарбэпозтина.

При введении субстанции L-этоксидола экспериментальным животным не было зарегистрировано статистически достоверных изменений в анализируемых поведенческих актах, что указывает на отсутствие у данного соединения специфической психотропной активности. Введение КД привело к повышению двигательной горизонтальной активности.



**Рисунок 3.** Изменения показателей груминга при введении L-этоксидола и карбамилированного дарбэпоэтина.



**Рисунок 4.** Изменения показателей исследвоательской активности при введении L-этоксидола и карбамилированного дарбэпоэтина.

**Выводы:** Таким образом, наше исследование расширило сведения о профиле безопасности изучаемых соединений. Наблюдаемые психотропные эффекты КД углубляют представления о спектре его фармакологической активности и должны служить предметом дальнейшего изучения. Учитывая, что повышение горизонтальной двигательной активности не сопровождалось повышением исследвоательской активности, частоты уринаций, дефикаций и груминга, можно заключить, что подобный эффект является эквивалентом

возбуждающего действия и, по-видимому, обусловлен влиянием КД на цитокиновые сети головного мозга

#### **Список литературы**

1. Denisiuk, T. A. Pharmacotherapeutic strategies for endothelial dysfunction correction with use of statines in syndrome of systemic inflammatory response / Research result: pharmacology and clinical pharmacology. – 2017. – Vol. 3, №4. – P.35-77.

2. Shabelnikova A.S. Correction of ischemic damage to the retina on application of pharmacological preconditioning of recombinant erythropoietin / A.S. Shabelnikova // Research result: pharmacology and clinical pharmacology. – 2016. – Vol.2, №2. – P. 67-90

3. Pharmacological preconditioning by recombinant erythropoietin as the possibility of increasing the stability of tissue of the retina to reperfusion ischemia in experiment / A.S. Shabelnikova, A.A. Peresypkina, V.O. Gubareva, E.A. Levkova, A.A. Dolzhikov, S.B. Nikolaev, A.A. Stepchenko // Research result: pharmacology and clinical pharmacology. – 2016. – V.2, №1(2). – P. 25-29.

### **ОЦЕНКА ОСТРОЙ ТОКСИЧНОСТИ СУБСТАНЦИЙ ЭТОКСИДОЛ И L-ЭТОКСИДОЛ**

*Солдатов В.О., Нестерова Н.И., Першина М.А., Кочкарова И.С., Автина Т.В.*  
ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», г. Белгород, РФ

**Введение.** В настоящее время окислительный стресс является одним из наиболее изучаемых феноменов в медико-биологической научной среде. В этой связи, поиск средств, ингибирующих свободнорадикальное окисление представляет особый интерес для современной фармакологии [1, 2, 3, 4]. Довольно широкая доказательная база, подтверждающая наличие высокого антиоксидантного потенциала, накоплена для соединений ряда производных 3-гидроксипиридина [4, 5, 6, 7]. Их структура представлена эмоксипином, обладающим прямым антирадикальным действием [6], в комплексе с янтарной (мексидол) или яблочной (этоксидол) кислотами. Из-за наличия в структуре этоксидола рацемата из лево- и правовращающихся изомеров малата появилась предпосылка для создания L-этоксидола. Данное соединение содержит в своей структуре только L-малат и обладает потенциально большей цитопротекторной активностью.

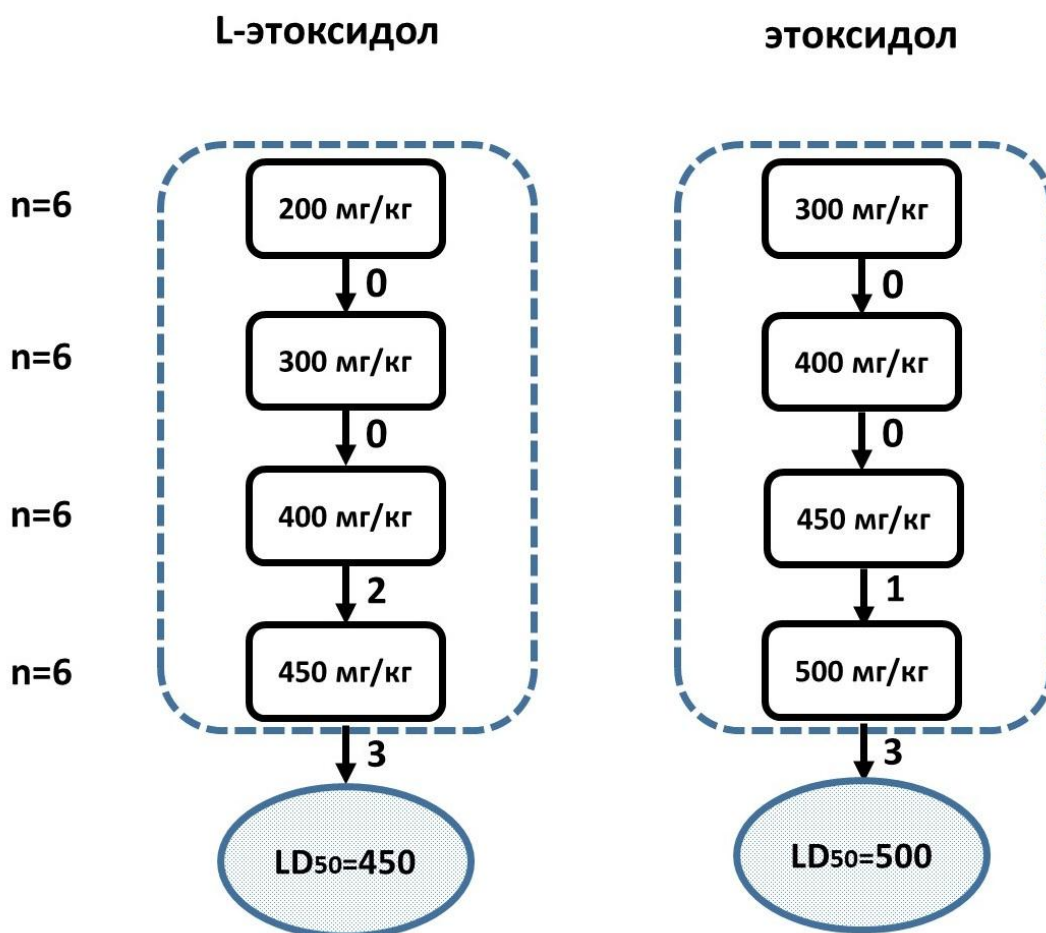
**Цель исследования:** Определить LD<sub>50</sub> для субстанций этоксидол и L-этоксидол.

**Материалы и методы исследования.** Исследование выполнено на 48 белых мышах обоего пола с соблюдением «Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых для эксперимента или в иных научных целях». До эксперимента животные прошли 7-дневный карантинный режим,

находясь в индивидуальных клетках со свободным доступом к корму и воде. Далее, после 4-часовой пищевой депривации животные были разделены на 2 группы по 12 особей каждого пола в группе. Животные первой группы были разбиты на 4 подгруппы для последовательного введения 5% раствора этоксидола последовательно в возрастающих дозах, начиная с 300 мг/кг. Начальная доза этоксидола была выбрана в соответствии с имеющимися сведениями об LD<sub>50</sub> препарата.[8]

Животные, получавшие L-этоксидол также были разбиты на 4 подгруппы для последовательного введения начиная с дозы 200 мг/г.

**Результаты исследования.** Алгоритм определения LD<sub>50</sub>, отражающий вводимые дозы и количество умерших животных в каждой подгруппе отражен на рис.1. Из рисунка видно, что LD<sub>50</sub> этоксидола и L-этоксидола при внутрижелудочном введении составила соответственно 500 мг/кг и 450 мг/кг.



**Рисунок 1.** Алгоритм введения исследуемых субстанций.

**Выводы.** Полученные данные свидетельствуют о том, что исследуемые препараты относятся к классу малотоксичных. Определение токсичности является первым этапом доклинического изучения фармакологических агентов. Знание

LD<sub>50</sub> позволяет прогнозировать терапевтическую концентрацию и терапевтическое окно препарата. Дальнейшие исследования предполагают исследование острой токсичности с использованием других видов животных и иных путей введения препарата, а также изучение хронической и субхронической токсичности.

#### Список литературы

1. Сернов, Л.Н. Новый отечественный антиоксидант второго поколения / Л.Н. Сернов // Лекарственные средства и рациональная фармакотерапия. – 2013. – №3. – С. 4-7
2. Test system for evaluation of the influence of the biological activity of substances on the signal system of NF-κB: focus on the derivatives of 3hydroxypyridine / Skachilova S.Y., Ragulina V.A., Kostina D.A., Burda Y.E. // Research result: pharmacology and clinical pharmacology. – 2017. – Vol. 3, №2. – P. 50-56. doi: 10.18413/2313-8971-2017-3-2-50-56
3. Pharmacological preconditioning by recombinant erythropoietin as the possibility of increasing the stability of tissue of the retina to reperfusion ischemia in experiment / L.M. Danilenko, G.N. Klochkova, I.V. Kizilova, M.V. Korokin // Research result: pharmacology and clinical pharmacology. – 2016. – Vol.2, №3 – P. 95-100. doi: 10.18413/2500-235X -2016-2-3-95-100
4. Shakhmardanova, S.A. N-alkenylimidazole metal complex derivatives as effective agents for the hypoxic conditions / S.A. Shakhmardanova, P.A. Galenko-Yaroshevsky // Research result: pharmacology and clinical pharmacology. – 2017. – Vol. 3, №1 – P. 49-72. doi: 10.18413/2500-235X-2017-3-1-49-72.
5. Воронина, Т.А. Мексидол: спектр фармакологических эффектов / Т.А. Воронина // Журнал неврологии и психиатрии. – 2012. – № 12. – С. 86-90
6. Антиоксидантные свойства производные 3-оксипиридина: мексидола, эмоксипина и проксипина / Г.И. Клебанов, О.Б. Любицкий, О.В. Васильева, Ю.В. Климов, О.Б. Пензулаева, А.С. Тепляшин, М.П. Толстых, В.К. Проморенко, Ю.А. Владимиров // Биомедицинская химия. – 2001. – Т. 47, № 3. – С. 288-300
7. Study of dose-dependent effect of 2-ethyl-6-methyl-3 hydroxypyridine succinate on the contractile function of isolated rat heart / O.G. Kesarev, L.M. Danilenko, M.V. Pokrovskii, A.S. Timokhina, A.V. Khovanskii // Research result: pharmacology and clinical pharmacology. – 2017. – Vol. 3, №1. – P. 3-9. DOI: 10.18413/2500-235X-2017-3-1-3-9
8. Фармакологическое действие деанола ацеглумата при ишемическом повреждении миокарда / Е.Д. Гогина, Д.С. Блинов, Н.М. Филатова, Е.В. Блинова, Г.Г. Бойко, Л.В. Пивкина, Т.В. Красилина, М.В. Вертянкин, О.М. Тумуголова // Вестник новых медицинских технологий. – 2012. – Т.19, №1. –С. 73-75

## ПИРАЦЕТАМ И БЕТАГИСТИН: ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ В КАЧЕСТВЕ ЭНДОТЕЛИОПРОТЕКТОРОВ

*Солдатов В.О., Солгалова А.С.*

ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», г. Белгород, РФ, улица Победы, 85

**Введение.** Неврологические расстройства, такие как вертиго, дефицит внимания и повышенная утомляемость являются одними из наиболее часто встречающихся симптомов у женщин климактерического возраста. Этиология подобного рода симптомов различна, но наиболее очевидной причиной являются дисциркуляторные нарушения церебрального кровотока, связанные, кроме прочего, с эндокринологическими перестройками типичными для данного возраста. Отсюда следует, что фармакологическая коррекция подобного рода симптомов должна проводиться с использованием препаратов, обладающих не только нейро- но и эндотелиопротекторной активностью. В связи с этим представляется целесообразным оценить фармакодинамические эффекты таких широко применяемых в неврологической практике лекарственных средств, как бетагистин и пирацетам с точки зрения их влияния на функцию эндотелия.

**Бетагистин, гистаминовые рецепторы и эндотелий.** Бетагистин является селективным антагонистом  $H_3$ - и агонистом  $H_1$ - и  $H_2$ -рецепторов. В то время как стимуляция  $H_3$ -гистаминовых рецепторов обуславливает вестибулотропные эффекты, воздействие на  $H_1$ - и  $H_2$ -рецепторы может обуславливать эндотелиопротективное действие.

Гистаминовые рецепторы широко экспрессируются в эндотелии, где опосредуют широкий спектр физиологических эффектов.  $H_1$ - и  $H_2$ - рецепторы участвуют в эндотелийзависимой вазодилатации, которая предотвращается предварительным введением L-NAME [1]. Важную роль рецепторы гистамина играют в регуляции церебрального кровотока, где их активация может сопровождаться как сокращением, так и расслаблением сосудов. При этом вазодилатация является более стереотипным ответом и опосредуется эндотелием [2]. После инфузии гистамина падение артериального давления реализуется первоначально через  $H_1$ -рецепторы, но также существует устойчивый гипотензивный эффект (с более медленной скоростью начала), опосредованный  $H_2$ -рецепторами. Гемодинамический эффект агонистов  $H_1$  и  $H_2$  в отношении малого круга кровообращения имеет противоположную направленность и может способствовать повышению легочного давления [3].

**Пирацетам и эндотелий.** В мировой литературе представлено много сведений о плейотропных эффектах пирацетама. Анксиолитическое и ноотропное действие рацетамов позволяет предположить, что их применение способно редуцировать патологическую гиперактивацию симпатического тонуса, снизить катехоламинемии и, тем самым, оказать положительное действие на функцию эндотелия.

Непосредственное влияние на эндотелиоциты может быть обусловлено несколькими механизмами. В частности, акцентируется внимание на его метаболитных эффектах, опосредованных митохондриями. В связи со способностью увеличивать продукцию АТФ, потенциал митохондриальной мембраны, а также снижать продукцию активных форм кислорода, пирацетам является метаболическим энхансером [4]. Положительное влияние на клеточное функционирование объясняется также его влиянием на плазмалемму. Так, на пожилых животных была продемонстрирована способность пирацетама увеличивать текучесть мембран [5]. Подобного рода эффекты обуславливают повышение выживаемости клеток и приводят к улучшению функционирования макромолекулярных комплексов.

Эксперименты *in vivo* показали, что пирацетам значительно увеличивает выживаемость изолированного кожного лоскута на питающей ножке и повышает в нем экспрессию VEGF [6]. Отдельного внимания заслуживают его антиагрегантные свойства, связанные с ингибированием активности тромбоспандина А2, фактора фон Виллебранда, а также увеличением продукции эндотелием простациклина [7]

**Выводы.** Таким образом, оба рассмотренных препарата имеют эндотелиотропное действие и могут быть изучены на наличие вазопротекторного действия при различных моделях эндотелиальной дисфункции. Накопленный клинический опыт позволяет предположить наличие у пирацетама и бетагистина положительного действия в отношении церебрального кровотока, но их воздействие на периферическую гемодинамику может служить предметом дальнейшего изучения. Поиск и изучение средств, улучшающих функцию эндотелия, является важной задачей современной фармакологии [8-10]. Особого внимания заслуживают средства, позволяющие наряду с лечением основного заболевания (когнитивных, вестибулярных нарушений), осуществлять профилактику сердечно-сосудистых осложнений.

#### **Список литературы**

1. Functional analysis of histamine receptor subtypes involved in endothelium-mediated relaxation of the human uterine artery / M.M. Spitaler, A. Hammer, R. Malli, W.F. Graier // *Clinical and Experimental Pharmacology and physiology*. - 2002. - Vol. 29. - P.711-716 doi.org/10.1046/j.1440-1681.2002.03704.x
2. Role of endothelium and nitric oxide in histamine-induced responses in human cranial arteries and detection of mRNA encoding H1- and H2-receptors by RT-PCR / I. Jansen-Olesen, A. Ottosson, L. Cantera, S. Strunk, L.H. Lassen, J. Olesen, A. Mortensen, U. Engel, L. Br. Edvinsson // *J Pharmacol*. – 1997. – Vol. 121, №1. – P. 41–48.
3. Marshall, I. Characterization and distribution of histamine H1- and H2-receptors in precapillary vessels / *J Cardiovasc Pharmacol*. – 1984. – № 6. S587–97.



4. Stockburger, C. Improvement of mitochondrial function and dynamics by the metabolic enhancer piracetam / C. Stockburger Kurz, K.A. Koch, S.H. Eckert, K. Leuner, W.E. Müller // *Biochem. Soc. Trans.* – 2013. – №41. – P. 1331–1334.
5. Effects of piracetam on membrane fluidity in the aged mouse, rat, and human brain. W.E. Müller, S. Koch, K. Scheuer, A. Rostock, R. Bartsch / *Biochemical Pharmacology.* – 1997. – Vol. 53, №2. – P. 135–140. doi: 10.1016/S0006-2952(96)00463-7.
6. Effect of systemic piracetam treatment on flap survival and vascular endothelial growth factor expression after ischemia-reperfusion injury / Tuncer S., Ayhan S., Findikcioglu K., Ergun H., Tuncer I. // *Journal of Reconstructive Microsurgery.* – 2011. – Vol. 27, №7. – P. 409–417. doi: 10.1055/s-0031-1281523.
7. Platelet anti-aggregant and rheological properties of piracetam. A pharmacodynamic study in normal subjects / Moriau M, Crasborn L, Lavenne-Pardonge E, von Frenckell R, Col-Debeys C. // *Arzneimittelforschung.* – 1993. – Vol. 43, №2. – P. 110-8.
8. Use of L-arginine immobilised on activated carbon for pharmacological correction of endothelial dysfunction / E.A. Shakhno, T.A. Savitskaya, T.G. Pokrovskaya, V.I. Yakushev, M.V. Pokrovskii, D.D. Grinshpan // *Research result: pharmacology and clinical pharmacology.* – 2016. – Vol.2, №1 (2). – P. 30-35.
9. Endothelium and cardioprotective effects of HMG-Co-A-reductase in combination with L-arginine in endothelial dysfunction modeling / T.A. Denisyuk, G.A. Lazareva, V.Y. Provotorov, Shaposhnikov A.A. // *Research result: pharmacology and clinical pharmacology.* – 2016. – Vol. 2, №1(2). – P. 4-8.
10. Endothelioprotective property of the combination of the thioctic acid and rosuvastatin shown in the endothelial dysfunction models / O.V. Molchanova, T.G. Pokrovskaya, S.V. Povetkin, K.M. Reznikov // *Research result: pharmacology and clinical pharmacology.* – 2016. – Vol .2, №1(2). – P. 9-15.

#### **КАРДИОПРОТЕКТОРНЫЕ ЭФФЕКТЫ ИНКРЕТИНОМИМЕТИКОВ ПРИ АНТРАЦИКЛИНОВОЙ КАРДИОМИОПАТИИ**

*Тарасова А.П.*

ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», г. Белгород, РФ

**Актуальность.** Доксорубин (Дох) обладает противоопухолевой активностью широкого спектра действия и эффективен при лечении злокачественных лимфом, острой лейкемии, саркомы и солидных опухолей молочной железы, легких и яичников. Но, к сожалению, использование этого препарата затруднено обычной токсичностью (тошнота, рвота, алопеция и гемопозитическая подавление), а также кардиотоксичностью, проявляющаяся в застойной кардиомиопати. Поиск инновационных молекул, снижающих антрациклиновую кардиомиопатию [1, 2, 3, 4, 5] является важной и актуальной

задачей фармакологии. Инкретиномиметики сравнительно новая группа препаратов для лечения сахарного диабета 2 типа (СД2), которая вызвала в последние годы повышенный интерес в связи с продемонстрированным в экспериментальных и клинических работах положительного влияния на сердечно-сосудистую систему [6].

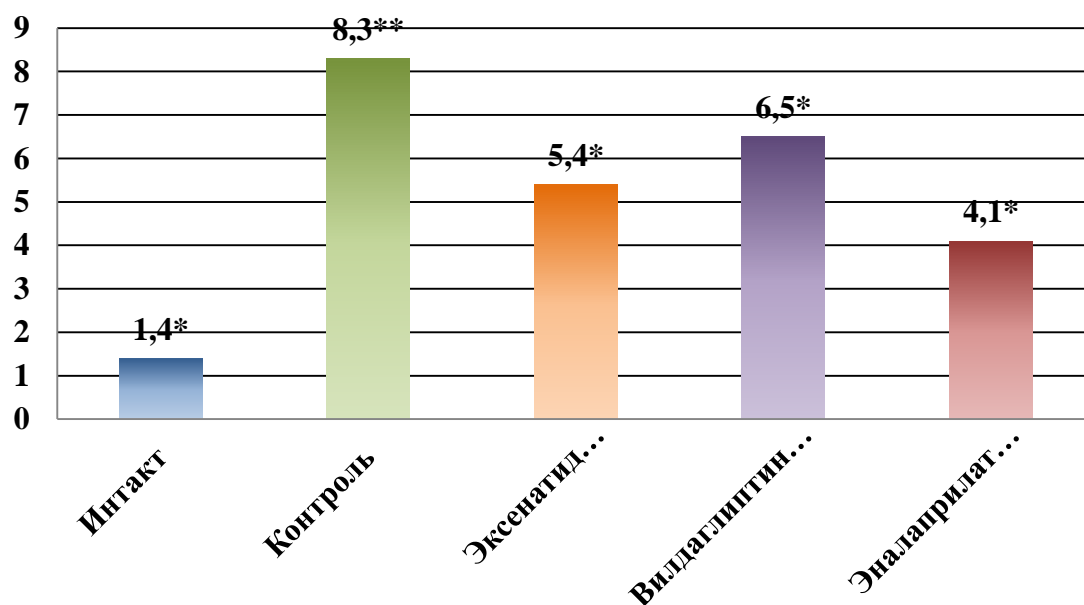
**Цель исследования** – повышение эффективности фармакологической коррекции токсических повреждений миокарда при антрациклиновой кардиомиопатии.

**Материалы и методы исследования.** При моделировании доксорубициновой кардиомиопатии все крысы были разделены на 5 опытных групп по 10 животных. Первая группа (n=10), интактная, которой внутрибрюшинно вводили физиологический раствор 0,9% NaCl. Второй группе (n=10) внутрибрюшинно вводили доксорубицин (Teva) в кумулятивной дозе 20 мг/кг/сутки, однократно. Третьей (n=10) – доксорубицин и внутрибрюшинно вилдаглиптин («Галвус®», Novartis, Швейцария) в дозе 0,2 мг/кг/сутки. Четвертой (n=10) – доксорубицин и подкожно 1 раз в сутки эксенатид («Баета®», Eli Lilly and Company, США) в дозе 10 мкг/кг/сутки, пятой (n=10) – доксорубицин и препарат референс эналаприлат (KRKA, Словения) в дозе 5 мг/кг/сутки внутрибрюшинно. Дозы препаратов рассчитывались с учетом коэффициента межвидового переноса доз с организма человека на организм крысы. Животных из эксперимента выводили через 48 часов. С помощью оригинальной прикладной программы AcqKnowledge компании «BiosacSystems, Inc» (California, USA) у всех крыс проводили регистрацию показателей сократимости: левожелудочковое давление (ЛЖД, мм рт.ст.), частоту сердечных сокращений (ЧСС, уд./мин), максимальную скорость сокращения (+dP/dtmax, мм рт.ст./сек), максимальную скорость расслабления миокарда (-dP/dtmax, мм рт.ст./сек). Затем для определения динамики диастолического напряжения сердца использовали, прем увеличение частоты до 480 уд./мин. в условиях концентрации  $Ca^{2+}$  (5 ммоль/л).

**Результаты исследования.** В группе контроля с моделированием доксорубициновой кардиомиопатии при навязывании субмаксимальной частоты стимуляции (480 уд/мин), в течение первой минуты гиперкальциевой перфузии обнаруживали положительный инотропный эффект. Затем инотропный эффект нивелировался, отмечалась выраженная отрицательное инотропное действие, в результате чего силовые и скоростные показатели сократимости перфузии уменьшались, происходило увеличение конечно-диастолического давления до 40-60 мм рт. ст., возникал «дефект дистолы», что свидетельствует о значительных повреждениях и несостоятельности кальциевых насосов кардиомиоцитов.

Терапия эксенатидом (10 мкг/кг/сут) и вилдаглиптин (0,2 мг/кг/сутки) привела к достоверному снижению «дефект дистолы» до значений  $5,4 \pm 0,1$  усл.ед. и  $6,5 \pm 0,2$  усл.ед. по сравнению с группой контроля  $8,3 \pm 0,1$  усл.ед., что характеризует кардиопротективное действие инкретиномиметиков. В качестве препарата сравнения был выбран эналаприлат, который использовался в

дозировке 5 мг/кг внутривенно 4 раза в сутки на фоне введения доксорубина 20 мг/кг. Применение препарата референса эналаприлата привело к максимальному снижению  $S_{ГПТ}$  до значений  $4,1 \pm 0,1$  усл.ед. рисунок 1.



**Рисунок 1.** Влияние эксенатида (10 мкг/кг/сутки), вилдаглиптина (0,2 мг/кг/сутки) и эналаприлата (5мг/кг) на коэффициент диастолической дисфункции ( $S_{ГПТ}$ ), при доксорубициновой кардиомиопатии.

**Примечание:** \* -  $p < 0,05$  в сравнении с группой интактных животных; \*\* -  $p < 0,05$  в сравнении с группой контроля.

Согласно современным представлениям известно несколько возможных механизмов, лежащих в основе кардиотоксичности доксорубина, это оксидативный и нитрозативный стрессы, дисрегуляция уровня внутриклеточного кальция, патологические изменения в работе митохондрий, селективное ингибирование экспрессии кардиомиоцит - специфических генов, что, в конечном счете, приводит к активации механизмов гибели клеток. Одним из механизмов кардиопротекции может быть и реализация кардиопротекторного эффекта инкретиномиметиков по типу ишемического прекондиционирования где конечным эффекторным звеном можно считать митохондриальные  $K^+_{ATP}$  – зависимые калиевые каналы. Возможное преодоление повышенного содержания активных форм кислорода в том числе и доксорубициновой кардиомиопатии различными способами [7,8, 9]. Однако поиск веществ с кардиотропным эффектом ведется среди различных классов химических и фармакологических групп [10].

**Выводы.** Инкретиномиметики эксенатид (10 мкг/кг/сутки) и вилдаглиптин (0,2 мг/кг/сутки) проявили кардиопротекторную активность на модели

доксорубициновой кардиомиопатии в условиях высокого ритма сокращений 480 ударов в минуту (480 уд. / мин.) в течение 15 секунд на фоне увеличения концентрации  $Ca^{2+}$  до 5 ммоль, которая выражалась в снижении коэффициента  $S_{\text{ГТТ}}$  до значений  $5,3 \pm 0,1$  ус.ед. и  $6,5 \pm 0,2$  ус.ед. соответственно по сравнению с группой контроля  $8,3 \pm 0,1$  ус.ед. Препарат сравнения эналаприлат (5 мг/кг) превосходил по эффективности инкретиномиметики снижая коэффициент  $S_{\text{ГТТ}}$  до  $4,1 \pm 0,1$  ус.ед.

### Список литературы

1. Danilenko L.M. Doxorubicin-associated Cardiomyopathy: New Approaches to Pharmacological Correction Using 3-(2,2,2-trimethylhydrazinium) Propionate Derivatives / L.M. Danilenko // Research Result: Pharmacology and Clinical Pharmacology – 2018. – Vol. 4, №1. – P.81-86. doi: org/10.3897/rrpharmacology.4.25530

2. Derivatives of 5-hydroxynicotinic acid: new compounds with cardioprotective action / L.M. Danilenko, M.V. Pokrovskii, A.S. Timokhina, O.G. Kesarev, L.N. Sernov // Asian Journal of Pharmaceutics. – 2017. – Vol. 11. № 3. – P. S640-S646.

3. Кардиопротекторные эффекты производных гетероциклических аминокислот и 5-гидроксиникотиновой кислоты при доксорубицин-индуцированной кардиомиопатии / Л.М. Даниленко, М.В. Покровский, А.П. Довгань, П.Д. Колесниченко, А.С. Тимохина, А.С.Котельникова // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2018. Т. 17. № 1 (65). – С. 90-96. doi: 10.24884/1682-6655-2018-17-1-90-96

4. Metabolic cardioprotection: new concepts in implementation of cardioprotective effects of meldonium / L.M. Danilenko, G.N. Klochkova, I.V. Kizilova, M.V. Korokin // Research Result: Pharmacology and Clinical Pharmacology. – 2016. – Т. 2. № 3. – С. 95-100 doi: 10.18413/2500-235X-2016-2-3-95-100

5. Yakushev V.I. Cardiovascular effects of an arginase II selective inhibitor / V.I. Yakushev, M.V. Pokrovskii // Research result: pharmacology and clinical pharmacology. – 2016. – Vol. 2, №3– P. 28-45. doi: 10.18413/2500-235X -2016-2-3-28-45

6. Cardiovascular effects of incretinomimetics and their therapeutic potential / I.N. Tyurenkov, D.A. Bakulin, D.V. Kurkin, E.V. Volotova // Bulletin of the Russian Academy of Medical Sciences. – 2011. – Vol. 72№1. – P. 66-75. doi:10.15690/vramn732

7. Митохондриальные АТФ-зависимые калиевые каналы как точка приложения действия при дистантном прекодиционировании / Л.М. Даниленко, М.В. Покровский, А.Е. Королев, В.И. Кочкаров, Т.А. Романова, И.А. Татаренкова // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация. – 2010. –Т. 22. № 12(2). – С. 15-18.

8. Триггерный механизм противоишемического действия эритропоэтина и резерватрола / Л.М. Даниленко, М.В. Покровский, О.О. Новиков, Л.В. Корокина, Д.В. Гончарова, А.В. Индерова, Е.Н. Светличная // Научные ведомости

Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация. – 2012. –Т. 18. № 10-2 (129). – С. 138-142.

9. Tarasova A.P. Effect of pharmacological preconditioning with incretinomimetics exenatide and vildagliptin on the survival of ischemic tissues / A.P. Tarasova, L.M. Danilenko, L.N. Sernov// Research Result: Pharmacology and Clinical Pharmacology. – 2017– Vol.3 №4 – P. 132-150. doi: 10.18413/2313-8971-2017-3-4-132-150

10. Pharmacological protection of the ischemic myocardium by derivatives of 3-(2,2,2-trimethylhydrazinium) propionate and evaluation of their antioxidant activity / S.Ya. Skachilova, L.M. Danilenko, O.G. Kesarev, I.S. Kochkarova // Research Result: Pharmacology and Clinical Pharmacology. –2015. – Vol. 1. № 1. – P. 23-27.

## ПРОТИВОИШЕМИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ ВИЛДАГЛИПТИНА И ЭКСЕНАТИДА ПРИ ИШЕМИИ/РЕПЕРФУЗИИ ПЕЧЕНИ

*Тарасова А.П.*

ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», г. Белгород, РФ

**Актуальность.** В последнее время сформировалось представление о том, что реперфузию следует рассматривать не только как восстановительный период после ишемии, но и как фактор его дополнительного повреждения [1]. Принципиально новым подходом к повышению толерантности миокарда к ишемическому и реперфузионному повреждению, относится феномен ишемического прекондиционирования. Тригерами которого могут быть как АТФ- зависимые калиевые каналы, так и NO-опосредованный механизм защиты. В качестве агентов фармакологического прекондиционирования рассматривается многие препараты [2,3,4,5]. Перспективными средствами могут оказаться и группа инкретиномиметиков, способных имитировать сигнальные каскады прекондиционирования, через NO/цГМФ-зависимый механизм, открытие митохондриальных  $K^+$ -АТФ-каналов [6,7,8]. Известно, что ГПП-1 опосредует свои эффекты через рецептор ГПП-1R, который имеет широкое распределение в таких тканях как поджелудочная железа, легкие, сердце, сосудах гладкомышечных и эндотелиальных клеток, макрофагов и моноцитов, почек, желудочно-кишечного тракта (желудка и кишечника), ЦНС (мозжечок, гипоталамус, гиппокамп, ядро ствола мозга) и периферической нервной системе [9].

**Цель исследования** – повышение эффективности фармакологической коррекции ишемических повреждений печени вилдаглиптином и эксенатидом на модели ишемии/ реперфузии печени в эксперименте.

**Материалы и методы исследования.** Эксперимент проведен на 60 самцах крыс линии Wistar массой 180-220г. Животные были распределены на группы следующим образом: 1-я группа интактных животные (n=10), 2-я группа с реперфузионным поражением печени после эпизода 15-минутной ишемии (n=10), 3-я группа ложнопериорированных животных, 4-й группе для коррекции ишемического

повреждения вводили эксенатид (10 мкг/кг/сутки (n=10), 5-я группа с внутривенным введением вилдаглиптин (0,2 мг/кг/сутки) при моделировании ишемии-реперфузии (n=10), 6-я группа на фоне ишемии/реперфузии печени внутривенно вводился препарат референс адеметионин (400 мг/кг). Все препараты вводили за 30 мин до моделирования ишемии. Ишемию печени воспроизводили путем наложения латексного турникета на аналог печеночно-двенадцатиперстной связки у крыс в течение 15 минут. Для подтверждения ишемического повреждения печени проводили оценку биохимических показателей [10]. Забор крови для определения биохимических показателей у экспериментальных животных проводили спустя 24 часа после проведения эксперимента. Для оценки выраженности гепатоцеллюлярного повреждения определялась активность аспаратаминотрансферазы (АСТ) и аланинаминотрансферазы (АЛТ) кинетическим фотоколориметрическим способом на автоматическом биохимическом анализаторе «Виталаб Флексор Е» (Нидерланды) с использованием реагентов фирмы “Bioson” и “Human” (Германия).

**Результаты исследования.** Для определения влияния инкретиномиметиков эксенатида (10 мкг/кг/сутки), вилдаглиптина (0,2 мг/кг/сутки) и препарата референса адеметионина (400 мг/кг) на выраженность цитолитического синдрома определяли уровень активности печеночных трансаминаз, таких как АСТ и АЛТ, в крови, взятой внутрисердечно у подопытных крыс непосредственно перед эвтаназией (по окончании 3 суток эксперимента). Показатели АСТ у животных, перенесших ишемию-реперфузию печени, превышала показатели контрольной группы в 2,1 раза – соответственно  $110,3 \pm 13,8$  Ед/л у интактных и  $234,1 \pm 23,2$  ( $p \leq 0,05$ ) Ед/л у животных после ишемии/реперфузии печени. У группы ложнооперированных животных показатели статистически не отличались от группы контроля и составили  $115,2 \pm 12,3$  Ед/л. Уменьшение показателей активности трансаминаз наблюдалось в группе с эксенатидом (10 мкг/кг/сутки) и вилдаглиптин (0,2 мг/кг/сутки) и составили  $123,6 \pm 18,5$  Ед/л и  $130,2 \pm 15,9$  Ед/л соответственно. Активность АЛТ у животных, перенесших ишемию/реперфузию печени, превышала показатели интактной группы в 2,9 раза – соответственно. У ложнооперированных животных показатели АЛТ составили  $64,8 \pm 27,3$  Ед/л., что достоверно не отличается от группы интактных животных. Показатели значений АЛТ с эксенатидом (10 мкг/кг/сутки) и вилдаглиптином (0,2 мг/кг/сутки) приведены в таблице 1.

Как видно из результатов исследования наложение 15-ти минутной ишемии печени с последующей реперфузией достоверно и значимо повышает уровень АЛТ и АСТ. Коррекция ишемических повреждений печени эксенатидом (10 мкг/кг/сут) и вилдаглиптином (0,2 мг/кг) и в среднем 2 раза снижает уровень трансаминаз, однако, не восстанавливает значения до исходного уровня таблица 1. Использование адеметионина для коррекции ишемически/реперфузионных повреждений в дозе 400 мг/кг за 30 минут до эпизода 15-минутной ишемии вызывало лишь незначительное изменение активности трансаминаз.

**Таблица 1.** Средние значения трансаминаз в крови подопытных животных (Ед/л)

Группа животных	АСТ	АЛТ
Интактные	110,3±13,8 <sup>1</sup>	61,4±19,9 <sup>1</sup>
Ложнооперированные	115,2±12,3 <sup>1</sup>	64,8±27,3 <sup>1</sup>
Контроль	234,1±23,2*	183,1±16,8*
Эксенатид 10мкг/кг/сутки	123,6±18,5 <sup>1</sup>	89,8±27,3 <sup>1</sup>
Вилдаглиптин 0,2 мг/кг	130,2±15,9 <sup>1</sup>	107,1±11,7 <sup>1</sup>
Адеметионин 400 мг/кг	157,2±18,4 <sup>1</sup>	145,8±20,4 <sup>1</sup>

**Примечание:** \*– $p>0,05$  в сравнении с группой интактных животных; \*\*–  $p<0,05$  в сравнении с группой ложнооперированных; <sup>1</sup> –  $p<0,05$  в сравнении с контрольной группой.

**Выводы.** Инкретиномиметики вилдаглиптин 0,2 мг/кг и эксенатид 10мкг/кг/сутки подавляют активность аргиназ при ишемии/реперфузии печени, превосходя по эффективности препарат сравнения адеметионин 400 мг/кг.

#### Список литературы

1. Search of new pharmaceuticals on the basis of darbepoetin in the treatment of ischemic stroke (review of literature) / К.М. Reznikov, N.S. Gorbunova, P.D. Kolesnichenko, A.V. Tverskoy, D.A. Kostina, D.A. Bashkatova, V.A. Nikitina // Research result: pharmacology and clinical pharmacology. – 2017. – Vol. 3, №1 – P. 125-136. doi: 10.18413/2500-235X-2017-3-1-125-136.

2. Danilenko L.M. 3-(2,2,2-trimethylhydrazinium) propionate: new concept of realization of cardioprotective effect / L.M.Danilenko, M.V.Pokrovskiy// Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences. – 2014. –Т. 5. № 6. – С. 1419-1422.

3. Митохондриальные АТФ-зависимые калиевые каналы как точка приложения действия при дистантном прекондиционировании / Л.М. Даниленко, М.В. Покровский, А.Е. Королев, В.И. Кочкаров, Т.А. Романова, И.А. Татаренкова // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация. – 2010. –Т. 22. № 12(2). – С. 15-18.

4. Триггерный механизм противоишемического действия эритропоэтина и резвератрола / Л.М. Даниленко, М.В. Покровский, О.О. Новиков, Л.В. Корокина, Д.В. Гончарова, А.В. Индерова, Е.Н. Светличная // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация. – 2012. –Т. 18. № 10-2 (129). – С. 138-142.

5. Даниленко Л.М. Пути реализации дистантного ишемического прекондиционирования и фармакологического прекондиционирования никорандилом при L-NAME индуцированном дефиците оксида азота / Даниленко Л.М.// Современные проблемы науки и образования. – 2013. – № 5. С. 641.

6. Metabolic cardioprotection: new concepts in implementation of cardioprotective effects of meldonium / L.M. Danilenko, G.N. Klochkova, I.V.

Kizilova, M.V. Korokin // Research Result: Pharmacology and Clinical Pharmacology. – 2016. – Т. 2. № 3. – С. 95-100 doi: 10.18413/2500-235X-2016-2-3-95-100

7. Yakushev V.I. Cardiovascular effects of an arginase II selective inhibitor / V.I. Yakushev, M.V. Pokrovskii // Research result: pharmacology and clinical pharmacology. – 2016. – Vol. 2, №3– P. 28-45. doi: 10.18413/2500-235X -2016-2-3-28-45

8. Cardiovascular effects of incretinomimetics and their therapeutic potential / I.N. Tyurenkov, D.A. Bakulin, D.V. Kurkin, E.V. Volotova // Bulletin of the Russian Academy of Medical Sciences. – 2011. – Vol. 72№1. – P. 66-75. doi:10.15690/vramn732

9. Pharmacological protection of the ischemic myocardium by derivatives of 3-(2,2,2-trimethylhydrazinium) propionate and evaluation of their antioxidant activity / S.Ya. Skachilova, L.M. Danilenko, O.G. Kesarev, I.S. Kochkarova // Research Result: Pharmacology and Clinical Pharmacology. –2015. – Vol. 1. № 1. – P. 23-27.

10. Tarasova A.P. Effect of pharmacological preconditioning with incretinomimetics exenatide and vildagliptin on the survival of ischemic tissues / A.P. Tarasova, L.M. Danilenko, L.N. Sernov// Research Result: Pharmacology and Clinical Pharmacology. – 2017– Vol.3 №4 – P. 132-150. doi: 10.18413/2313-8971-2017-3-4-132-150

## **ИЗУЧЕНИЕ АНТИГИПОКСИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ ПРОИЗВОДНЫХ ИМИДАЗОЛА И 3-ОКСИПИРИДИНА В УСЛОВИЯХ ГИПОКСИИ IN VITRO**

*Тимохина А.С., Котельникова А.С., Щерблыкина О.В., Даниленко Л.М.*  
ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», г. Белгород, РФ

**Актуальность.** В настоящее время синтезируется множество новых субстанций с предполагаемым антигипоксическим эффектом, предупреждающие/устраняющие нарушения, вызванные в организме кислородной недостаточностью, а именно способствующие восстановлению функций энергетического аппарата клетки и соответственно нормализации обменных процессов в тканях [1, 2]. В результате увеличивается устойчивость организма к гипоксии. Поиск и оценка эффективности новых антигипоксантов с использованием скрининга *invitro*, позволит исследовать большее количество синтезированных соединений и найти среди них вещества, обладающие выраженным антигипоксическим эффектом [3].

**Цель исследования:** поиск и оценка эффективности антигипоксического эффекта среди производных имидазола и 3-оксипиридина в условиях *invitro*.

**Материалы и методы исследования.** В работе использовались лейкоциты, полученные общепринятым способом из крови крыс линии Wistar. Полученную суспензию лейкоцитов подвергали центрифугированию в течение 10



мин. при 1000 об/мин, супернатант удаляли, а осадок ресуспендировали в 12мл питательной среде RPMI-1640 с глутамином (ПанЭко). Культивирование производили в 24-луночных пластиковых планшетах. В каждую ячейку планшета добавляли 500мкл суспензии лейкоцитов, затем добавляли 500мкл питательной среды RPMI-1640 с глутамином (ПанЭко) [4, 5]. Группу контроля составляли лунки с лейкоцитами и питательной средой. В качестве эталонных препаратов использовали Мексидол и Триметазидин, рекомендуемые Министерством Здравоохранения РФ и федеральным медико-биологическим агентством для биомедицинского (доклинического) изучения антигипоксической активности лекарственных средств [6], и доступные в готовых формах. Исследуемые субстанции, ЛХТ 1-16, ЛХТ 3-16, ЛХТ 4-16, ЛХТ 5-16, Мексидол и Триметазидин показали наиболее лучший результат в дозе 1 ммоль/л [7,8].

Для моделирования гипоксии использовалось масло Oil for Tissue Culture (SAGE), которое вносилось в лунки в количестве 500мкл поверх питательной среды с целью прекращения доступа кислорода. Культивирование проводили 4ч в CO<sub>2</sub>-инкубаторе, заполненном газовой смесью (95% воздуха + 5% CO<sub>2</sub>), при температуре 37°C и относительной влажности 100%. Количественную оценку выживаемости клеток производили через 4ч [9]. Для оценки жизнеспособности клеток использовали двухкомпонентный краситель, включающий 2μМ кальцеина и 4μМ этидиум бромида. Из лунок планшета сливали питательную среду, проводили отмывание клеток с помощью фосфатного буфера; после чего к оставшимся на дне лунок клеткам добавляли 200мкл буферного раствора и 100мкл раствора содержащего флуоресцентный краситель. Клетки культивировали в CO<sub>2</sub> – инкубаторе (CO<sub>2</sub> 5%) в течение 45мин. при температуре 37°C, после чего отмывали лейкоциты фосфатным буфером. Оценка жизнеспособности производилась с помощью флуоресцентного микроскопа EclipseTi-S (Nikon) при увеличении x10. Флуоресценция живых клеток регистрировалась при длине волны 495нм, мертвых – при длине волны 530нм. Для подсчета количества клеток использовалась программа EZ-C1 FreeViewer Ver3.90(Nikon) [10]. Оценка выживаемости клеток рассчитывалась по формуле: **количество живых клеток/(количество живых клеток + количество мертвых клеток) x 100.**

**Результаты исследования.** В результате подсчетов установлена жизнеспособность клеток каждой исследуемой группы.

Исследуемая группа	Жизнеспособность, %	
	в нормальных усл.	в усл. гипоксии
<b>Контроль</b>	53	17
<b>Контроль + Мексидол</b>	57	70
<b>Контроль + Триметазидин</b>	78	72
<b>Контроль + ЛХТ 1-16</b>	66	61
<b>Контроль + ЛХТ 3-16</b>	55	58
<b>Контроль + ЛХТ 4-16</b>	58	62
<b>Контроль + ЛХТ 5-16</b>	79	82

**Выводы.** В экспериментах *invitro* на культуре клеток лейкоцитов в условиях гипоксии среди изучаемых химических соединений ярко выраженный антигипоксический эффект проявила субстанция с шифром ЛХТ 5-16, что является производным 3-оксипиридина, так как под его влиянием повысилась жизнеспособность клеток по сравнению с препаратами Мексидол и Триметазидин.

#### Список литературы

1. Voronina, T.A. The role of hypoxia in stroke and convulsive states. Antihypoxants / T.A. Voronina // *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy*. – 2016. – Vol. 14, №1. – P. 63-70. doi: 10.17816/RCF14163-70.
2. Tarasova, A.P. Effect of pharmacological preconditioning with incretinomimeticsexenatide and vildagliptin on the survival of ischemic tissues / A.P. Tarasova, L.M. Danilenko, L.N. Sernov // *Research Result: Pharmacology and Clinical Pharmacology*. – 2017. – Vol. 3, №4. – P. 132-150. doi: 10.18413/2313-8971-2017-3-4-132-150.
3. Alehin, S.A. Human recombinant erythropoietin gradient dosage influence on ischemic and reperfusion liver injury / S.A. Alehin, D.I. Kolmykov, M.V. Pokrovskii // *Research result: pharmacology and clinical pharmacology*. – 2015. – Vol. 1, №1 (1). – P. 9-12. doi: 10.18413/2500-235X-2015-1-4-9-14.
4. Simulation of total brain ischemia in rats / O.V. Martynova, V.V. Gureev, M.V. Pokrovskiy, M.A. Martynov, A.S. Solgalova, O.V. Anciferov // *Research result: pharmacology and clinical pharmacology*. – 2015. – Т. 1, №4 (6). – P. 69-73. doi: 10.18413/2313-8955-2015-1-4-69-74.
5. Изучение протективного эффекта некоторых препаратов и их сочетаний на культивируемые астроглиальные клетки в условиях воздействия гипоксии и реоксигенации, метаболического стресса / Н. И. Мезен, Э. К. Сидорович, з. Б. Квачева, С. В. Пинчук, Н. А. Антоневиц // УО «Белорусский Государственный Медицинский Университет», ГУ «РНПЦ неврологии и нейрохирургии», ГНУ «Институт биофизики и клеточной инженерии НАН Беларуси». – 2014. – P. 55-59.
6. Test-system for estimation of activityof GSK-3 inhibitors as antihypoxants and differentiation of endothelial progenitors in vitro / Y.E. Burda, S.V. Nadezhdin, E.V. Zubareva, M.V. Pokrovskii, Faitelson A.V., S.Y. Burda, M.S. Shirina // *Research result: pharmacology and clinical pharmacology*. – 2016. – V.2, №1 (2). – P. 58-62.
7. Trimetazidine: In vitro influence on heart mitochondrial function / L. Demaison, E. Fantini, E. Sentex, A. Grynberg, P. Athias // *The American Journal of Cardiology*. – 1995. – P. 31-37.
8. Kennedy, J.A Effect of Trimetazidine on Carnitine Palmitoyltransferase-1 in the Rat Heart / Kennedy J.A, Horowitz J.D // *Departments of Clinical Chemistry and Cardiology, The Queen Elizabeth Hospital, University of Adelaide, Woodville*

South, South Australia, Cardiovascular Drugs and Therapy, Kluwer Academic Publishers. Boston. Printed in U.S.A. – 1998. – V. 12. – P. 359–363.

9. Study of dose-dependent effect of 2-ethyl-6-methyl-3 hydroxypyridine succinate on the contractile function of isolated rat heart / O.G. Kesarev, L.M. Danilenko, M.V. Pokrovskii, A.S. Timokhina, A.V. Khovanskii // Research result: pharmacology and clinical pharmacology. – 2017. – Vol. 3, №1. – P. 3-9. doi: 10.18413/2500-235X-2017-3-1-3-9.

10. Pharmacological protection of the ischemic myocardium by derivatives of 3-(2,2,2-trimethylhydrazinium) propionate and evaluation of their antioxidant activity / S.Y. Skachilova, L.M. Danilenko, O.G. Kesarev, I.S. Kochkarova // Research result: pharmacology and clinical pharmacology. – 2015. – Vol.1, №1 (1). – P. 23-27. doi: 10.18413/2500-235X-2015-1-4-25-31.

## **РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ АНАЛЬГЕЗИРУЮЩЕЙ АКТИВНОСТИ НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ САЛИЦИЛОВОЙ КИСЛОТЫ И ГИДРАЗИНА НА МОДЕЛИ УКСУСНЫЕ КОРЧИ**

*Урожевская Ж.С.<sup>1</sup>, Довгань А.П.<sup>1</sup>, Гончаров Н.Ф.<sup>2</sup>, Маслов М.М.<sup>2</sup>*

<sup>1</sup>ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», г. Белгород, РФ

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО курский государственный медицинский университет, г. Курск, РФ

**Актуальность.** Распространенность пациентов с болевым синдромом год от года увеличивается в геометрической прогрессии. В связи с большим количеством побочных эффектов со стороны ЖКТ поиск низкодозовых НПВС с минимальными побочными эффектами является актуальной задачей современной фармакологии.

**Цель.** Поиск новых соединений с анальгезирующей активностью среди производных салициловой кислоты и гидразина.

**Материалы и методы.** Анальгезирующее действие производных салициловой кислоты (ЛХТ 6-16) и гидразина (ССК– 475) изучали на 120 беспородных черных мышах обоего пола массой 20±2 г в соответствующих дозах 10, 20, 30, 40, 50 мг/кг. Изучаемые субстанции и препараты референс Ацетилсалициловая кислота (Renewal) в дозировке 90 мг/кг, Метамизол натрия («Анальгин» Renewal) в дозировке 90 мг/кг, вводили животным внутривенно в объеме 0,1 мл за 30 мин до введения 0,75% раствора уксусной кислоты. После введения раствора уксусной кислоты подсчитывали количество корчей на протяжении 20 минут.

**Результаты.** С использованием расчетных методов, было найдено значение средней эффективной дозы (ЭД<sub>50</sub>) для соединения ЛХТ 6-16 и ССК– 475 для мышей при пероральном введении на модели уксусных корчей, которое составило 40 мг/кг и 30 мг/кг соответственно. При изучении анальгезирующих эффектов количество болевых реакций (корчей) на фоне введения соединения

ЛХТ 6-16 (40 мг/кг) было зарегистрировано в 2,3 раза меньше корчей, чем у препарата референс салициловая кислота, и в 16,9 раз по сравнению с контрольной группой. Соединение под лабораторным шифром ССК– 475 (30 мг/кг) по сравнению с препаратом референс «Анальгин» в 1,9 раз меньше, а в контрольной группе животных в 21,3 раза меньше, что указывает на выраженное обезболивающее действие изучаемых соединений.

**Таблица 1.** Количество корчей в широком диапазоне зон при введении ЛХТ 6-16.

Контроль	ЛХТ 6-16					Салицил. к-та
	10	20	30	40	50	90
49	19	9	4	<b>18</b>	5	10
51	24	14	9	<b>1</b>	4	8
48	20	11	11	<b>3</b>	3	2
45	18	10	5	<b>1</b>	8	7
50	27	13	7	<b>2</b>	5	5
49	21	14	1	<b>1</b>	3	4
48	20	9	2	<b>1</b>	2	6
49	21	9	8	<b>0</b>	1	2
50	24	12	10	<b>2</b>	8	6
51	23	11	4	<b>0</b>	2	18

**Таблица 2.** Количество корчей в широком диапазоне зон при введении ССК-475.

Контроль	ССК– 475					Анальгин
	10	20	30	40	50	90
49	17	2	<b>0</b>	0	20	8
51	24	9	<b>0</b>	4	18	9
48	19	2	<b>6</b>	0	20	2
45	14	1	<b>6</b>	2	18	3
50	8	1	<b>2</b>	12	17	5
49	17	2	<b>0</b>	0	20	7
48	24	9	<b>0</b>	4	18	1
49	19	2	<b>1</b>	0	20	1
50	14	1	<b>6</b>	2	17	5
51	8	1	<b>2</b>	12	17	3

**Выводы.** Производное салициловой кислоты (ЛХТ 6-16) и гидразина (ССК– 475) проявляют анальгезирующую активность на модели укусной корчи. ЭД<sub>50</sub> у изучаемых соединений ЛХТ 6-16 и ССК– 475 составила 40 мг/кг и 30 мг/кг соответственно.

### Список литературы

1. Ion channel TRPA1 is a promising therapeutic target for treatment of pain / E.A. Beskhnelnitsyna, M.V. Korokin, T.V. Avtina [et al.] // Research result: pharmacology and clinical pharmacology. – 2015. – Vol.1, №1(1). – P. 20-22. doi: 10.18413/2500-235X-2015-1-4-21-24
2. Бесхмельницына Е.А., Кравченко Д.В., Покровский М.В., Корокин М.В., Пересыпкина А.А., Варавин Е.И., Костина Д.А. Молекулярный поиск перспективных молекул-кандидатов в селективные антагонисты ионного канала TRPA<sub>1</sub>. Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения. – 2017. – 7(3). – С. 186-189.
3. Даниленко Л.М., Покровский М.В., Денисюк Т.А., Колесник И.М., Алехин С.А. NO в сигнальном каскаде фармакологического прекондиционирования при ишемии-реперфузии миокарда. Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения. – 2015. – 2. – С. 40-44. DOI:10.30895/1991-2919-2015-0-2-40-44

## ОБЗОР РОССИЙСКОГО И СИРИЙСКОГО ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО РЫНКА ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ СИНДРОМА СУХОГО ГЛАЗА

*Хосейн Мохамад Набел, Наплеков Д.К.*

ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», г. Белгород, РФ

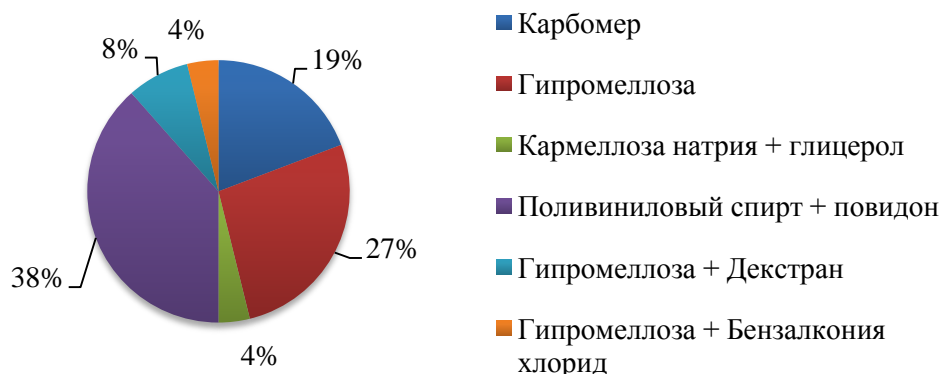
**Актуальность.** Сухой кератоконъюнктивит или «Синдром сухого глаза» (ССГ) – глазное заболевание, вызываемое сухостью глаз, которая, в свою очередь, вызывается либо пониженной выработкой слезной жидкости, либо ее повышенным испарением [1, 4, 6]. Согласно последним данным об эпидемиологии, ССГ встречается у 6% населения мира, в том числе население Сирии – 15% в возрасте до 40 лет и около 74% – люди в возрасте старше 50 лет.

**Цель исследования** – обзор ассортимента рынка России и Сирии на предмет наличия и разнообразия номенклатуры лекарственных средств, использующихся при лечении исследуемой патологии.

**Результаты и их обсуждение.** Обзор российского фармацевтического рынка.

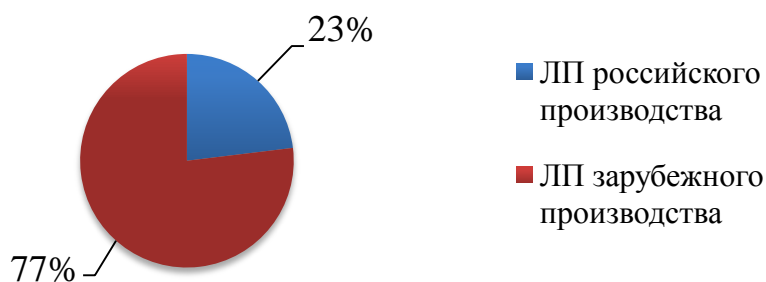
Для терапии ССГ основной группой препаратов являются «Искусственные слезы и другие индифферентные препараты» или кератопротекторы. Доля препаратов по МНН среди группы куратопротекторов отражена на рисунке 1 [3, 7].

Кроме того, было установлено, что в более, чем 90% случаев кератопротекторы представлены на российском фармацевтическом рынке в форме глазных капель, в остальных же – в форме глазных гелей [10]. Как лекарственная форма современные глазные капли обладают таким существенным недостатком, как отсутствие пролонгированного эффекта.



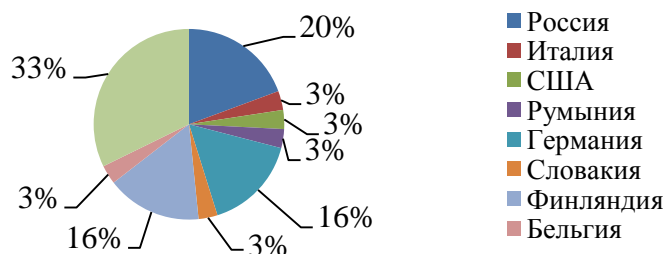
**Рисунок 1.** Структура ассортимента кератопротекторов в разрезе действующих веществ

При изучении ассортимента кератопротекторов был проведен анализ по производственному признаку. На рисунке 2 представлена диаграмма, отражающая распределение ассортимента кератопротекторами между отечественными и зарубежными производителями:



**Рисунок 2.** Распределение долей ассортимента кератопротекторов среди производителей

Далее был проведен анализ структуры ассортимента кератопротекторов в разрезе стран-производителей, результаты которого приведены на рисунке 3:



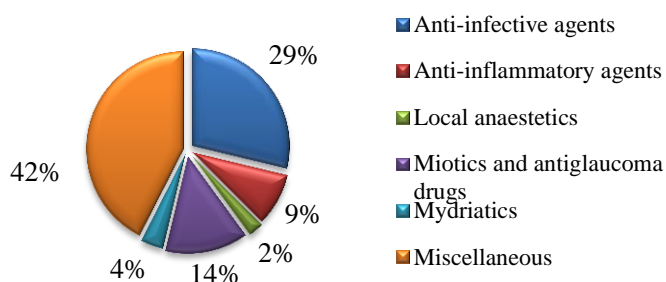
**Рисунок 3.** Структура ассортимента кератопротекторов в разрезе стран-производителей

Исходя из полученных данных, 90% кератопротекторов представляют из себя водные растворы в виде глазных капель, в 58% с комбинацией повидона и

поливинилового спирта в качестве действующего вещества. На их долю приходится 54% ассортимента. Пролонгированным действием обладают только 10% кератопротекторов – офтальмологические гели.

#### Обзор сирийского фармацевтического рынка [9].

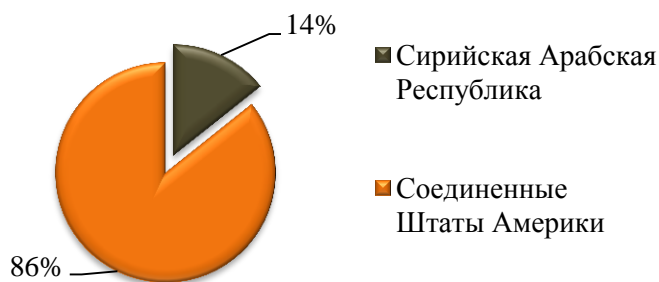
Согласно данным реестра лекарственных препаратов Сирии The National Drugs List of Syrian Arab Republic (NDLSAR), ассортимент фармацевтического рынка Сирии составляют шесть групп медикаментов, представленные на рисунке 4:



**Рисунок 4.** Структура сирийского фармацевтического рынка с позиции групп лекарственных препаратов

Перечень Miscellaneous, на долю которого, как видно из рисунка 4, занимает 42% всего ассортимента. В его состав включены препараты кератопротективного действия, на долю которых приходится 15%.

В Сирии среди протекторов роговицы и слезной пленки присутствуют как импортируемые, так и отечественные препараты. На рисунке 5 представлена структура ассортимента фармацевтического рынка с позиции стран-производителей:



**Рисунок 5.** Структура сирийского рынка кератопротекторов в разрезе стран-производителей

Все кератопротективные ЛП, представленные на сирийском рынке, представляют собой комбинированные водные растворы в форме глазных капель, включены в перечень Miscellaneous, в 86% случаев являются импортными и ни один из них не обладает пролонгированным действием [2, 5, 8].

**Заключение.** Основываясь на результатах анализа сирийского и российского рынков лекарственных препаратов для лечения ССГ, можно сделать вывод о том, что в обеих странах большая доля принадлежит зарубежным

производителям. Более того, для Сирии импорт производится из США, что дополнительно подчеркивает необходимость разработки отечественных препаратов, обладающих лучшими фармакокинетическими и фармакодинамическими свойствами в сравнении с зарубежными глазными каплями.

#### **Список литературы**

1. Жилиякова, Е.Т. Применение различных загустителей-пролонгаторов марок коллидона в фармацевтической технологии / Е.Т. Жилиякова, А.В. Агарина, М.Ю. Новикова, Л.Л. Иванова // Научный результат. Медицина и Фармация. – 2016. – Т.2, №4. – С. 95-100. DOI: 10.18413/2313-8955-2016-2-4-95-100
2. Жилиякова, Е.Т., Изучение биофармацевтических свойств нановолокон для лечения вирусных конъюнктивитов / Е.Т. Жилиякова, А.В. Баскакова, Г.В. Васильев // Научный результат. Медицина и фармация. – 2016. – Т.2, №4. – С. 108-114. DOI: 10.18413/2313-8955-2016-2-4-108-114
3. Кузьмичева, О.А. Обоснование и разработка состава гранулированной лекарственной формы для профилактики атеросклероза и неалкогольного стеатогепатоза / О.А. Кузьмичева, Е.Т. Жилиякова, О.О. З.Е. Цветкова, Г.В. Васильев // Научный результат. Медицина и фармация. – 2016. – Т.2, №4. – С. 37-42. DOI: 10.18413/2313-8955-2016-2-4-37-42
4. Жилиякова, Е.Т. Разработка состава и технологии гранул с адсорбционным действием / Е.Т. Жилиякова, О.Ю. Новиков, А.Ю. Малютина, А.В. Бондарев // Научный результат. Медицина и фармация. – 2016. – Т.4, №4. – С. 101-107. DOI: 10.18413/2313-8955-2016-2-4-101-107
5. Малютина, А.Ю. К вопросу расширения возможностей аналитического оборудования / А.Ю. Малютина, М.Ю. Новикова, Г.В. Васильев, Е.Т. Жилиякова, О.О. Новиков, Д.И. Писарев // Научный результат. Медицина и фармация. – 2016. – Т.2, №4. – С. 84-88. DOI: 10.18413/2313-8955-2016-2-4-84-88
6. Жилиякова, Е.Т. Результаты сравнительного исследования фармакологической активности субмикроструктурированной субстанции лоратадина / Е.Т. Жилиякова, О.О. Новиков, Н.Н. Сабельникова, Н.А. Писарева, В.И. Кочкаров // Научный результат. Медицина и фармация. – 2015. – Т.1, №3. – С. 159-163. DOI: 10.18413/2313-8955-2015-1-3-159-163
7. Малютина, А.Ю. К проблеме профилактики и лечения инфекционных заболеваний глаз / А.Ю. Малютина, М.Ю. Новикова, Е.Т. Жилиякова, О.О. Новиков, З.Е. Цветкова // Научный результат. Медицина и фармация. – 2016. – Т.2, №3. – С. 70-77. DOI: 10.18413/2313-8955-2016-2-3-70-77
8. Трифонов, Б.В. Перспективы развития натуроцветики / Б.В. Трифонов, М.Ю. Новикова, Е.Т. Жилиякова, О.О. Новиков, Д.И. Писарев, И.В. Корниенко // Научный результат. Медицина и фармация. – 2015. – Т.1, №4. – С. 97-101. DOI: 10.18413/2313-8955-2015-1-4-97-101
9. Новикова, М.Ю. Анализ рынка фармацевтических препаратов для лечения вирусных конъюнктивитов / М.Ю. Новикова, А.В. Баскакова, Е.Т.



Жилякова, О.О. Новиков // Научный результат. Медицина и фармация. – 2016. – Т.2, №4. – С. 78-83. DOI: 10.18413/2313-8955-2016-2-4-78-83

10. Жилякова, Е.Т. Применение принципа подобия при разработке составов лекарственных средств с использованием лекарственного растительного сырья / Е.Т. Жилякова, О.О. Новиков, К.С. Кривцова // Научный результат. Медицина и фармация. – 2016. – Т.2, №3. – С. 49-55. DOI: 10.18413/2313-8955-2016-2-3-49-55

## **ФАРМАКОКОРРЕКТОР АЛИМЕНТАРНОГО ОЖИРЕНИЯ ПОСЛЕ ДЛИТЕЛЬНОГО ИЗБЫТОЧНОГО ПОТРЕБЛЕНИЯ ПАЛЬМОВОГО МАСЛА**

*Шуилова Н.В., Бибик Е.Ю., Деменко А.В.*

ГУ ЛНР «Луганский государственный медицинский университет имени  
Святителя Луки», г. Луганск, Украина

**Введение.** В современном мире проблема алиментарного ожирения становится одной из глобальных проблем, затрагивающих все страны [1-5]. Десинхроноз является еще одной возможной причиной развития алиментарного ожирения и метаболического синдрома [6-10]. Поэтому целью наших исследований было изучение влияния мелатонина на динамику массы тела крыс.

**Материалы и методы.** Эксперимент проводился на 150 белых беспородных крысах (самок и самцов), которые были разделены на 3 группы (интактная, контрольная, опытная) и 3 серии (неполовозрелые, зрелые и старческие крысы). Животные контрольной группы получали рафинированное пальмовое масло в дозе 30 г / кг в течение 6 недель до суточного рациона. Крысы экспериментальной группы получали мелатонин в дозе 1,9 мг/кг в сутки внутривентрикулярно в течение 35 суток, после окончания 6-недельного приема избыточного количества пальмового масла. В течение эксперимента 1 раз в 7 дней нами осуществлялось контрольное взвешивание животных с последующей оценкой динамики набора веса у крыс в различных возрастных группах.

**Результаты и дискуссия.** Установлено, что в группе неполовозрелых животных потребление пальмового масла привело к наиболее очевидным значительным изменениям массы тела с течением времени. Установлено повышение концентрации общего холестерина и триглицеридов в биохимическом исследовании крови животных разных возрастных групп.

**Вывод.** Применение мелатонина в дозе 1,9 мг/кг в сутки в течение 35 дней показало его высокую эффективность у животных всех возрастных групп. Применение мелатонина приводит к значительному выравниванию изменений биохимических показателей, изучаемых для крыс всех периодов онтогенеза.

### Список литературы

1. Передерий, В.Г. Избыточный вес и ожирение. Монография / В.Г. Передерий, С.М. Ткач, В.М. Кутовой, М.Н. Роттер.– Киев: Старт-98; 2013.
2. Бурков, С.Г. Избыточный вес и ожирение – проблема медицинская, а не косметическая / С.Г. Бурков, А.Я. Ивлева // Ожирение и метаболизм.–2010.– №3. – С.15.
3. Соловьёва, Н.А. Физиологические аспекты избыточной массы тела и ожирения / Н.А. Соловьёва, С.Л. Совершаева, Н.И. Ишекова // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований.–2011.–№10. –С.69-70.
4. Проект рекомбинаций экспертного комитета Российской ассоциации эндокринологов. Диагностика и лечение ожирения у взрослых // Ожирение и метаболизм. – 2010. – №1. – С.76-81.
5. Rotating shift work and the metabolic syndrome: a prospective study / De Bacquer D. et all // Int.J. Epidemiol. – 2009. – Т.386 №3. – С. 848-854. doi:10.1093/ije/dyn360
6. Арушанян, Э.Б. Мелатонин и сахарный диабет (обзор современных экспериментальных данных). Проблемы эндокринологии.2012;3: 35-40.
7. Бакшеев, В.И. Мелатонин в системе нейрогуморальной регуляции у человека. Часть I / В.И. Бакшеев, Н.М. Коломоец // Клиническая медицина. - 2011. - № 1. - С. 4–10.
8. Рязанова, О.А. Классификация растительных масел / О.А. Рязанова // Масложировая промышленность. – 2014.– №1.– С.25-29.
9. Kitagawa A., Ohta Y.,Ohashi K. Melatonin improves metabolic syndrome induced by high fructose intake in rats. J. Pineal. Res.2012 ;52 (4) :403-13. doi: 10.1111/j.1600-079X.2011.00955.x.

### АГОНИСТЫ ИМИДАЗОЛИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ КАК ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ АГЕНТЫ С ЭНДОТЕЛИОПРОТЕКТИВНОЙ АКТИВНОСТЬЮ

*Шмыкова Е.А., Солдатов В.О., Покровская Т.Г.*

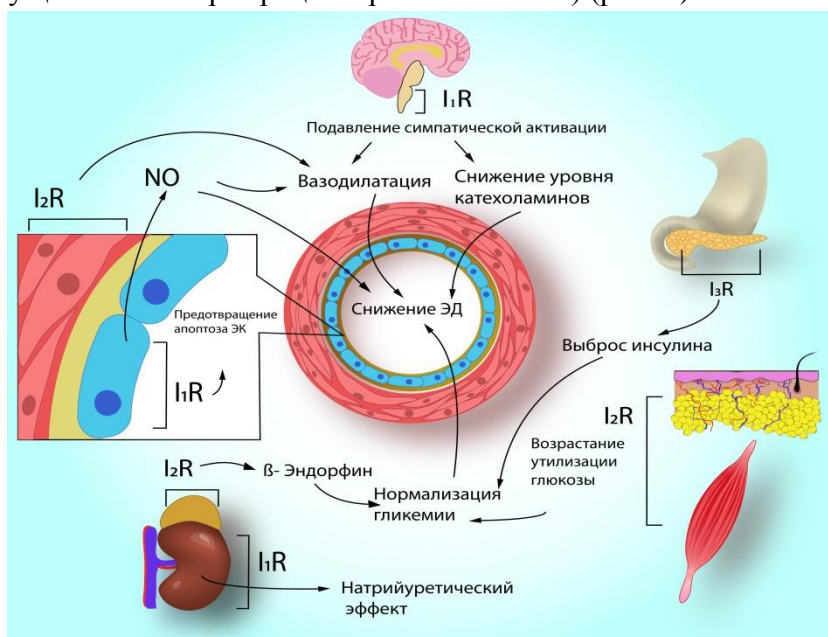
ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», г. Белгород, РФ

**Введение.** Современная фармакологическая коррекция кардиоваскулярных заболеваний предполагает воздействие на разные точки патогенеза, и в том числе на дисфункцию эндотелия [1-4]. Одними из наиболее перспективных молекулярных мишеней, участвующих в реализации эндотелиопротективного действия, являются имидазолиновые рецепторы (IR) [5].

**Исторические сведения об агонистах имидазолиновых рецепторов.** В середине XX века было замечено, что одним из побочных эффектов назальных деконгестантов является гипотензивный эффект. Дальнейшие исследования этого феномена привели к созданию центральный симпатолитиков. Долгое время

господствовало представление, что основой их фармакодинамического действия является стимуляция  $\alpha_2$ -адренорецепторов. Однако, детальное изучение привело к пониманию, что мишенью действия некоторых из них является некая другая молекула, поскольку аппликация некоторых симпатолитиков на структуры, не имеющие  $\alpha_2$ -адренорецепторов также приводила к гипотензии. Так было открыто существование рецепторов, специфически связывающихся с молекулами, имеющими имидазолиновую структуру [6, 7]. Дальнейшие исследования увенчались открытием декарбоксилированного аргинина - агматина, являющегося эндогенным лигандом IR. Изучение его фенотипических эффектов пролило свет на физиологию и функции данных рецепторов.

**Роль имидазолиновых рецепторов.** Согласно современным представлениям существует 3 типа IR: 1 тип - отвечает за тонико-рефлекторный контроль симпатической нервной системы, опосредует гипотензивный эффект, локализуясь в вентролатеральном отделе продолговатого мозга – их агонистом является моксонидин [8]; 2 тип - опосредует утилизацию глюкозы мышечной и жировой тканью, имеет сродство к гуанодиноподобным соединениям, одним из которых является метформин [9]; 3 тип - находится преимущественно в поджелудочной железе, контролируя высвобождение инсулина [10]. Выявлено, что IR могут экспрессироваться разными тканями. В частности, молекула имидазолинового рецептора I типа кодируется геном на 3 хромосоме и наиболее активно экспрессируется в эпифице, миндалинах, гипофизе, префронтальной коре, почках, простате и семенниках. Важным молекулярным эффектом активации рецептора является снижение проапоптотической направленности клетки. Эндотелиопротективные эффекты проявляются посредством центрального гипотензивного эффекта, а также выявленного периферического компонента, гипогликемического действия и влияния на адипоцитокينات (преимущественно через рецепторы II и III типа) (рис. 1)



**Заключение.** Таким образом, современная модель действия агонистов IR, позволяет включить в их эндотелиопротективное действие не только гипотензивный, но также цитопротекторный и метаботропный компоненты. Описанные эффекты свидетельствуют о возможности применения данной группы препаратов с лечебной и профилактической целью при эндотелийассоциированной патологии.

#### **Список литературы**

1. Pharmacological efficacy of an inhibitor of arginase-2 KUD975 with L-NAME-induced endothelial dysfunction / K.V. Kudryavtsev, M.V. Korokin, O.S. Gudyrev // Research result: pharmacology and clinical pharmacology. – 2017. – Vol. 3, №1. – P. 10-17. DOI: 10.18413/2500-235X-2017-3-1-10-17
2. Gureev, V.V. New approaches of morfofunkcional pharmacological correction of violations of cardiovascular system in experimental preeclampsia / V.V. Gureev // Research result: pharmacology and clinical pharmacology. –2016. – Vol. 2 , №3. – P. 11-27. doi: 10.18413/2500-235X -2016-2-3-11-27
3. Endothelio- and cardioprotective effects of vitamin B6 and folic acid in modelling methionine-induced hyperhomocysteinemia / V.Y. Provotorov, M.V. Korokin, M.V. Pokrovskii, S.V. Povetkin, G.A. Lazareva, A.A. Stepchenko, N.A. Bystrova //Research result: pharmacology and clinical pharmacology. – 2016. – V.2, №1(2). – P. 16-19.
4. Endothelium and cardioprotective effects of HMG-Co-A-reductase in combination with L-arginine in endothelial dysfunction modeling / T.A. Denisyuk, G.A. Lazareva, V.Y. Provotorov, Shaposhnikov A.A. // Research result: pharmacology and clinical pharmacology. – 2016. – Vol. 2, №1(2). – P. 4-8.
5. Possible ways of pharmacological correction of ischemic damage to the liver with the agonist of peripheral imidazoline receptors C7070 / Dovgan A.P., Urojevskaya J.S., Khavansky A.V. // Research result: pharmacology and clinical pharmacology. – 2017. – Vol.3, №3. – P. 3-8. doi: 10.18413/2313-8971-2017-3-3-3-8
6. Bousquet P, Feldman J, Tibirica E, Bricca G, Molines A, Dontenwill M, Belcourt A (1989) New conceptson the central regulation of blood pressure. Alpha 2-adreno-ceptors and «imidazoline receptors». American Journal of Medicine 87: 10–13.
7. Chang C, Wu H, Cheng K, Lin H, Cheng J (2010) Increase of beta-endorphin secretion by agmatine is induced by activation of imidazoline I(2A) receptors in adrenal gland of rats. Neuroscience Letters 468: 297–299.
8. Zhang J., Abdel-Rahman A (2006) Nischarin as a functional imidazoline (I1) receptor. FEBS Lett 580: 3070–3074.
9. Lee J, Chen W, Wu H, Lin K, Cheng J (2011) Metformin can activate imidazoline I-2 receptors to lower plasma glucose in type 1-like diabetic rats. Hormone and Metabolic Research 43(1): 26–30.
10. Haenni A, Lithell H (1999) Moxonidine improves insulin sensitivity in insulin-resistant hypertensives. Journal of Hypertension. Supplement 17:29–35.

## КОРРЕКЦИЯ ДИСФУНКЦИИ ЭНДОТЕЛИЯ НА ФОНЕ ДЕФИЦИТА ЭНДОГЕННОГО ОКСИДА АЗОТА С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ АГОНИСТОВ ИМИДАЗОЛИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ

*Шмыкова Е.А., Солдатов В.О., Покровская Т.Г.*

ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный  
исследовательский университет», г. Белгород, РФ

**Актуальность.** Публикации последнего десятилетия акцентируют огромное внимание на дисфункции эндотелия, как ключевом звене развития сердечно-сосудистых заболеваний [1]. Эндотелиальная выстилка, продуцируя широкий спектр биологически активных веществ, в первую очередь NO, регулирует процессы гемостаза, сосудистого тонуса и пролиферации, имеющих значение в патогенезе артериальной гипертензии, сахарного диабета и метаболического синдрома [2]. Несмотря на то, что в результате гипергликемии происходит избыточное гликозилирование белков, нарушение внутриклеточного метаболизма, исследованиями доказано, что контроль гликемии полностью не предотвращает развитие сердечно-сосудистых осложнений, т.к. при сахарном диабете II типа и метаболическом синдроме на фоне повышенного образования супероксида происходит увеличение дегградации NO и окисление ЛПНП [3].

В арсенале современного лечения данных патологических состояний имеются такие фармакологические агенты, как моксонидин и метформин, принадлежащие к группе агонистов имидазолиновых рецепторов. Плейотропные эффекты данных препаратов в настоящее время подлежат широкому изучению [4, 5, 6].

Несмотря на то, что было определено влияние агонистов имидазолиновых рецепторов на функцию эндотелия, в первую очередь путем влияния на гемостаз и сосудистый тонус, является актуальным изучение воздействия данных препаратов на коррекцию эндотелиальной дисфункции в условиях дефицита оксида азота.

**Цель исследования** – оценить возможности коррекции эндотелиальной дисфункции агонистами имидазолиновых рецепторов: моксонидином и метформином на NO-дефицитной модели - L-NAME.

**Материалы и методы исследования.** Исследования проводились на 32 самцах крыс линии Wistar массой 180-220 г с соблюдением «Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых для эксперимента или в иных научных целях». Животные были разделены на 4 группы: I – интактные; II - контрольные, получавшие только L-NAME - блокатор эндотелиальной NO-синтазы внутрибрюшинно в дозе 25мг/кг/сутки; III – группа, получавшая моксонидин (0,4 мг/кг/сут внутрижелудочно) и L-NAME (25мг/кг/сутки внутрибрюшинно); IV - группа, получавшая метформин (50 мг/кг/сут внутрижелудочно) и L-NAME (25мг/кг/сутки внутрибрюшинно). Все фармакологические агенты вводились в течение 7 дней. На 8 день путем катетеризации левой сонной артерии проводили регистрацию АД, ЧСС (датчик TSD104A, Biopac-system) и проводили функциональные пробы путем введения в

бедренную вену нитропрусида натрия (30 мкг/кг) и ацетилхолина (40 мкг/кг) с последующим расчетом коэффициента эндотелиальной дисфункции (КЭД).

Статистическая обработка полученных результатов проводилась в программе STATISTICA 10.0 с использованием критерия Манна-Уитни.

**Результаты исследования.** КЭД, представляющий собой отношение площади треугольника над трендом восстановления АД при введении нитропрусида натрия к площади треугольника над трендом реакции восстановления АД при введении ацетилхолина составил: у интактных животных -  $1,0 \pm 0,1$ ; в контрольной группе животных -  $5,3 \pm 0,3$ ; в группе, получавшей моксонидин -  $1,3 \pm 0,8$ ; в группе, получавшей метформин -  $2,0 \pm 0,6$ .

**Выводы.** Полученные результаты демонстрируют эндотелиопротективные свойства агонистов имидазолиновых рецепторов: моксонидина и метформина путем влияния на коррекцию дефицита оксида азота при моделировании оксиддефицитной L-NAME-индуцированной модели. Таким образом, данные препараты, кроме имеющегося фармакологического воздействия на инсулинорезистентность, оказывают комплексное воздействие на патогенез эндотелийассоциированных заболеваний, и являются обоснованными, при лечении сахарного диабета и метаболического синдрома, путем влияния на сердечно-сосудистые осложнения посредством коррекции баланса оксида азота, воздействия на оксидативный стресс, обусловленный метаболическими нарушениями, и коррекцию эндотелиальной дисфункции с органопротекцией.

#### **Список литературы**

1. Kornilov, A.A. Comprehensive evaluation of combined pharmacotherapy of cardiac pathology considering exogenous and pharmacogenetic factors / A.A. Kornilov, J.V. Luneva, S.V. Povetkin // Research result: pharmacology and clinical pharmacology. – 2016. – Vol. 2, №3. – P. 51-57. doi: 10.18413/2500-235X -2016-2-3-51-57
2. Pharmacological efficacy of an inhibitor of arginase-2 KUD975 with L-NAME-induced endothelial dysfunction / K.V. Kudryavtsev, M.V. Korokin, O.S. Gudyrev // Research result: pharmacology and clinical pharmacology. – 2017. – Vol. 3, №1. – P. 10-17. DOI: 10.18413/2500-235X-2017-3-1-10-17
3. Аметов, А.С. Факторы риска сахарного диабета. Роль ожирения. / А.С. Аметов, Е.В. Сокарева // Регулярные выпуски «РМЖ». – 2009. – №24. – С. 1586
4. Haenni A. Moxonidine improves insulin sensitivity in insulin-resistant hypertensives. / A. Haenni, H. Lithell // Journal of Hypertension. Supplement. – 1999. – Vol.17 – P. 29-35.
5. Metformin can activate imidazoline I-2 receptors to lower plasma glucose in type 1-like diabetic rats. / J. Lee, W. Chen, H. Wu, K. Lin, J. Cheng // Hormone and Metabolic Research. – 2011. – Vol. 43, №1. – P. 26-30.
6. Possible ways of pharmacological correction of ischemic damage to the liver with the agonist of peripheral imidazoline receptors C7070 / Dovgan A.P., Urojevskaya J.S., Khavansky A.V. // Research result: pharmacology and clinical pharmacology. – 2017. – Vol.3, №3. – P. 3-8. doi: 10.18413/2313-8971-2017-3-3-3-8

## ТЕСТОВАЯ СИСТЕМА ДЛЯ ОЦЕНКИ АНГИПОКСИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ НОВЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ IN VITRO

*Щеблыкина О.В., Котельникова А.С., Тимохина А.С., Надеждин С.В., Даниленко Л.М.*  
ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», г. Белгород, РФ

**Актуальность.** Гипоксия — патологическое состояние, возникающее из-за недостаточного снабжения тканей кислородом или нарушения его утилизации клетками, которое возникает при воздействии различных внешних и внутренних факторов. Гипоксия является одним из универсальных патологических процессов и важной причиной нарушений метаболизма и функций клетки при многих заболеваниях и критических состояниях. [1]. Вопросы гипоксии и антигипоксантов являются актуальными в наши дни и хорошо освещены в отечественных исследованиях [2, 3]. Наибольшую перспективу для коррекции гипоксии представляют собственно антигипоксанты, предупреждающие/устраняющие нарушения, вызванные в организме кислородной недостаточностью, т.е. обладающие противогипоксическим действием и способствующие нормализации обменных процессов в тканях [4,5]. Создание антигипоксантов является приоритетом отечественной науки.

Одной из проблем в разработке новых лекарств является скрининг биологической активности синтезированных молекул-кандидатов. В настоящее время большая часть экспериментальных и доклинических исследований в России проводится на лабораторных животных, что, на наш взгляд, является не лучшим решением. Трудно обнаружить и контролировать все химические и биологические процессы, происходящие с лекарственным средством, на уровне тела, включая неизвестные фармакокинетические характеристики новых химических соединений и отсутствие четкого соответствия между активностью веществ у животного и человека. Существуют также вопросы этики использования животных моделей и отсутствия моделей на животных, применимых к некоторым условиям и заболеваниям [6]. В связи с этим фармакологи и фармацевтические компании начинают более активно использовать клеточные культуры на начальных этапах разработки и тестирования новых лекарств [7]. Широкий диапазон стандартизованных и первичных клеточных линий позволяет разработать адекватную модель практически для любого потенциального лекарства и скрининга биологической активности синтезированных молекул-кандидатов.

**Цель исследования:** разработка тест-системы, моделирующей условия гипоксии in vitro и выбор вещества-референса.

**Материалы и методы.** В работе использовались лейкоциты, полученные из крови крыс линии Wistar. Забор крови осуществлялся с соблюдением всех правил и норм работы с лабораторными животными. Кровь у животных брали путём декапитации после дачи эфирного наркоза. В качестве антикоагулянта

использовали гепарин в количестве 10 ед/мл. Из цельной крови получали суспензию лейкоцитов. Для этого кровь центрифугировали в течение 10 минут при 1500 об/мин, собирали лейкоцитарное кольцо, примесь эритроцитов разрушали 0,83% раствором хлорида аммония. Затем суспензию снова центрифугировали – в течение 4 минут при 1000 об/мин. Клетки дважды отмывали изотоническим буферным раствором, центрифугировали в течение 2 минут при 1000 об/мин.

Полученную суспензию лейкоцитов подвергали центрифугированию в течение 10 мин. при 1000 об/мин, супернатант удаляли, а осадок ресуспендировали в 12мл питательной среде RPMI-1640 с глутамином (ПанЭко). Культивирование производили в 24-луночных пластиковых планшетах. В каждую ячейку планшета добавляли 500мкл полученной суспензии лейкоцитов, поверх которой добавляли 500мкл питательной среды RPMI-1640 с глутамином (ПанЭко).

Группу контроля составляли лунки с лейкоцитами и питательной средой. В качестве отрицательного контроля в лунки добавляли 10% раствор формалина.

Любая тест-система требует использования определенного контрольного вещества с известным механизмом действия и эффективностью для проведения сравнительного изучения новых молекул. Для оценки антигипоксической активности новых лекарственных средств в качестве референсных (эталонных) препаратов для нашей тест-системы мы выбрали мексидол и триметазидин, рекомендуемые Министерством здравоохранения Российской Федерации и федеральным медико-биологическим агентством для биомедицинского (доклинического) изучения антигипоксической активности лекарственных средств [8], и доступные в готовых формах; в дозе 1 ммоль/л [9, 10].

С целью моделирования гипоксии использовалось масло Oil for Tissue Culture (SAGE), которое вносилось в лунки в количестве 500мкл поверх питательной среды с целью прекращения доступа кислорода. Культивирование проводили 4ч в CO<sub>2</sub>-инкубаторе, заполненном газовой смесью (95% воздуха + 5% CO<sub>2</sub>), при температуре 37°C и относительной влажности 100%. Количественную оценку выживаемости клеток производили через 4ч. Для оценки жизнеспособности клеток использовали двухкомпонентный краситель, включающий 2μМ кальцеина и 4μМ этидиум бромид. Из лунок планшета сливали питательную среду, проводили отмывание клеток с помощью фосфатного буфера; после чего к оставшимся на дне лунок клеткам добавляли 200мкл буферного раствора и 100мкл раствора содержащего флуоресцентный краситель. Клетки культивировали в CO<sub>2</sub> – инкубаторе (CO<sub>2</sub> 5%) в течение 45мин. при температуре 37°C, после чего отмывали лейкоциты фосфатным буфером. Оценка жизнеспособности производилась с помощью флуоресцентного микроскопа Eclipse Ti-S (Nikon) при увеличении x10. Флуоресценция живых клеток регистрировалась при длине волны 495нм, мертвых – при длине волны 530нм. Для подсчета количества клеток использовалась программа EZ-C1 FreeViewer Ver3.90 (Nikon). Оценка выживаемости клеток рассчитывалась по



формуле: количество живых клеток/(количество живых клеток + количество мертвых клеток) x 100. Статистический анализ производился с помощью программного обеспечения StatSoft STATISTICA 10.0.

**Результаты исследования.** В результате подсчетов установлена жизнеспособность клеток каждой группы:

Исследуемая группа	Жизнеспособность, %	
	в нормальных усл.	в усл. гипоксии
контроль	53	17
мексидол	57	70
триметазидин	78	72
Контроль (-), формалин	30	-

Таким образом, в условия гипоксии, моделированных с использованием масла, количество живых клеток было достоверно ниже, чем в группе контроля. Также в группе с добавлением формалина жизнеспособность клеток была ниже чем в группе контроля. Мексидол и триметазидин в результате эксперимента показали ярко выраженный антигипоксический эффект, под их влиянием жизнеспособность клеток выше по сравнению с группой контроля.

**Выводы.** В результате эксперимента установлено, что использование масла в качестве барьерной среды позволяет моделировать условия гипоксии при культивировании лейкоцитов *in vitro*, а также подтвержден антигипоксический эффект мексидола и триметазида, установлена жизнеспособность клеток в условиях гипоксии при их воздействии. Учитывая полученные результаты, разработанную тест-систему можно использовать для оценки свойств новых антигипоксических препаратов.

#### Список литературы

1. Voronina, T.A. The role of hypoxia in stroke and convulsive states. Antihypoxants // Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy. - 2016. - Vol. 14, №1. – P. 63-70. doi: 10.17816/RCF14163-70
2. Tarasova A.P., Danilenko L.M., Sernov L.N. Effect of pharmacological preconditioning with incretinomimetics exenatide and vildagliptin on the survival of ischemic tissues. Research Result: Pharmacology and Clinical Pharmacology. 2017;3(4):132-150. doi: 10.18413/2313-8971-2017-3-4-132-150
3. Alehin, S.A. Human recombinant erythropoietin gradient dosage influence on ischemic and reperfusion liver injury / S.A. Alehin, D.I. Kolmykov, M.V. Pokrovskii // Research result: pharmacology and clinical pharmacology. – 2015. – Vol. 1, №1 (1). – P. 9-12. doi: 10.18413/2500-235X-2015-1-4-9-14
4. Study of dose-dependent effect of 2-ethyl-6-methyl-3 hydroxypyridine succinate on the contractile function of isolated rat heart / O.G. Kesarev, L.M. Danilenko, M.V. Pokrovskii, A.S. Timokhina, A.V. Khovanskii // Research result: pharmacology and clinical pharmacology. – 2017. – Vol. 3, №1. – P. 3-9. DOI: 10.18413/2500-235X-2017-3-1-3-9

5. Pharmacological protection of the ischemic myocardium by derivatives of 3-(2,2,2-trimethylhydrazinium) propionate and evaluation of their antioxidant activity / S.Y. Skachilova, L.M. Danilenko, O.G. Kesarev, I.S. Kochkarova // Research result: pharmacology and clinical pharmacology. – 2015. – Vol.1, №1 (1). – P. 23-27. doi: 10.18413/2500-235X-2015-1-4-25-31

6. Test-system for estimation of activity of GSK-3 inhibitors as antihypoxants and differentiation of endothelial progenitors in vitro / Y.E. Burda, S.V. Nadezhdin, E.V. Zubareva, M.V. Pokrovskii, Faitelson A.V., S.Y. Burda, M.S. Shirina // Research result: pharmacology and clinical pharmacology. – 2016. – V.2, №1 (2). – P. 58-62.

7. Marx U., Sandig V. Drug Testing In Vitro: Breakthroughs and Trends in Cell Culture Technology // Germany: WILEY-VCH. – 2007. – P. 298. Биомедицинское (доклиническое) изучение антигипоксической активности лекарственных средств. Методические рекомендации. ФМБА России МР 21. 44 – 2017.

8. L. Demaison. Trimetazidine: In vitro influence on heart mitochondrial function / L. Demaison, E. Fantini, E. Sentex, A. Grynberg, P. Athias // The American Journal of Cardiology. – 1995. – P. 31-37

9. Kennedy, J.A. Effect of Trimetazidine on Carnitine Palmitoyltransferase-1 in the Rat Heart / Kennedy J.A, Horowitz J.D // Departments of Clinical Chemistry and Cardiology, The Queen Elizabeth Hospital, University of Adelaide, Woodville South, South Australia, Cardiovascular Drugs and Therapy, Kluwer Academic Publishers. Boston. Printed in U.S.A. – 1998. – V. 12. – P. 359–363

**ВЛИЯНИЕ ПРОИЗВОДНЫХ  
ТЕТРАГИДРОПИРИДО[2,1-*b*][1,3,5]ТИАДИАЗИНА НА  
ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ КРЫС С ПОДОСТРЫМ  
ПАРОТИТОМ**

*Ярошевская О.Г.<sup>1</sup>, Бибик Е.Ю.<sup>1</sup>, Деменко А.В.<sup>1</sup>, Фролов К.А.<sup>1</sup>, Доценко В.В.<sup>2</sup>,  
Кривоколыско С.Г.<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>ГУ «Луганский государственный медицинский университет», г. Луганск,  
Украина

<sup>2</sup>ФГБОУ ВПО «Кубанский государственный университет», г. Краснодар, РФ

**Введение.** Независимо от принадлежности НПВС к той или иной химической группе, у всех них есть общие побочные эффекты, которые могут проявляться при длительном или кратковременном использовании этих препаратов. Одним из видов токсичности в спектре побочных эффектов современных нестероидных противовоспалительных препаратов является гематотоксичность [1-3]. Поэтому поиск новых и безопасных средств фармакотерапии воспалительных заболеваний является актуальной задачей современных фармакологических исследований [4].

**Цели.** Изучить показатели, характеризующие красный и белый росток кроветворения, в клиническом анализе крови у животных с индуцированным

воспалительным процессом на фоне фармакокоррекции оригинальными производными тиадиазина.

**Материалы и методы.** Эксперименты проводились на 48 белых половозрелых крысах обоих полов весом 170-210 г. Производные тетрагидропиридо [2,1-b] [1,3,5] тиадиазина II, III и V были выбраны, так как они показали самые сильные противовоспалительные, обезболивающие и жаропонижающие свойства в наших предыдущих экспериментах. Животных разделили на восемь групп: интактная (крысы без патологии), контрольная (воспаление), референт 1 (воспаление+диклофенак натрия 0,5 мг/кг), референт 2 (воспаление+анальгин 5 мг/кг), референт 3 (воспаление+индометацин 5 мг/кг) и три опытные группы, которым вводились исследуемые вещества в дозе 5 мг/кг. Введение препаратов проводили в течение 14 дней. Стандартными методами определяли количество эритроцитов, гемоглобина, цветовой показатель, СОЭ, количество лейкоцитов и нейтрофилов.

**Результаты и их обсуждение.** При анализе численных результатов эксперимента были определены валидные интервалы значений по большинству исследуемых показателей, что позволило использовать для определения достоверности отличий непараметрические статистические методы, в т.ч. тест согласованных пар Уилкоксона. Использование тетрагидропиридо [2,1-b] [1,3,5] тиадиазиновых производных II, III, V у животных с экспериментальным паротитом сопровождалось увеличением числа эритроцитов по сравнению с контрольной группой.

**Выводы.** Исследования трех производных тетрагидропиридо [2,1-b] [1,3,5] тиадиазина, которые обладают высокой противовоспалительной активностью, обнаружили отсутствие у исследуемых образцов III и V ёгематотоксичности.

#### **Список литературы**

1. Brune K, Patrignani P (2015) New insights into the use of currently available non-steroidal anti-inflammatory drugs. *J Pain Res* 20 (8): 105-18. doi: 10.2147/JPR.S75160.
2. Collantes E, Curtis S, Lee K, et al (2002) A multinational randomized, controlled, clinical trial of etoricoxib in the treatment of rheumatoid arthritis. *BMC Fam Pract* 3: 10. doi: 10.1186/1471-2296-3-10.
3. Karateev AE, Karateev DE, Davydov OS (2017) Pain and inflammation. Part the analgesic potential of anti-inflammatory drugs. *Rheumatology Science and Practice* 55 (1): 58-67.
4. Kroon FP, van der Burg LR, Ramiro S, et al. (2015) Non-steroidal antiinflammatory drugs (NSAIDs) for axial spondyloarthritis (ankylosing spondylitis and non-radiographic axial spondyloarthritis). *Cochrane Database Syst Rev.* 17 (7): CD010952. doi: 10.1002/14651858.CD010952.pub2.

*Научное издание*

**ФАРМАКОЛОГИЯ ЖИВЫХ СИСТЕМ:  
6 ЛЕТ ПАССИОНАРНОГО РАЗВИТИЯ**

Сборник материалов  
Всероссийской научно-практической конференции  
с международным участием

г. Белгород, 9–13 апреля 2018 г.

Публикуется в авторской редакции

Оригинал-макет: А.Н. Оберемок  
Обложка: Н.М. Сысоева  
Выпускающий редактор: Л.П. Котенко

Подписано в печать 17.09.2018. Формат 60×90/16  
Гарнитура Times New Roman. Усл. п. л. 11,8. Тираж 100 экз. Заказ 247  
Оригинал-макет подготовлен и тиражирован в ИД «Белгород» НИУ «БелГУ»  
308015 г. Белгород, ул. Победы, 85. Тел.: 30-14-48